



**Mutation du traitement parentéral vers le traitement
per os : quel positionnement marketing ? Illustration de
la Sclérose en Plaques et des Rhumatismes
Inflammatoires Chroniques**

Fabrice Ruggeri

► **To cite this version:**

Fabrice Ruggeri. Mutation du traitement parentéral vers le traitement per os : quel positionnement marketing ? Illustration de la Sclérose en Plaques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00766860

HAL Id: dumas-00766860

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00766860>

Submitted on 19 Dec 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

Mutation du traitement parentéral vers le traitement per os : quel positionnement marketing ?

Illustration de la Sclérose en Plaques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Fabrice RUGGERI

Né le 12 mars 1985

A Saint Martin D'hères (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE LE 13 DECEMBRE 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président de Jury : Pr. Christophe RIBUOT

Membres :

Dr. Benoit ALLENET

Pr. Emmanuel DROUET

Dr. Laurent GRANGE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/2011 24/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=10)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011 124/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Résumé

Le marché des biothérapies en rhumatologie se complexifie d'années en années avec l'arrivée systématique de nouveaux concurrents. Ce marché, qui concerne un nombre très limité de patients, tous atteints de pathologies lourdes, est en train de devenir hyperconcurrentiel. La manne financière importante que représente ce marché de niche incite les laboratoires pharmaceutiques à développer des molécules dans cette aire thérapeutique malgré la présence de nombreux acteurs. La tendance actuelle s'oriente vers le développement de molécules administrées par voie orale, dans un marché ne contenant que des médicaments injectables. Dans ce contexte de mutation du traitement parentéral vers la voie orale, cette thèse s'intéresse au positionnement à adopter de la part d'une molécule injectable face à l'arrivée de ces nouveaux produits par voie orale. L'illustration d'un tel scénario dans la sclérose en plaques, marché qui a déjà connu cette mutation en 2010 aux USA, permet de se projeter dans le futur marché de la rhumatologie.

Mots clés : biothérapies, stratégie, positionnement

Remerciements

Il est, pour moi, important de remercier plusieurs personnes qui m'ont aidé et soutenu tout au long de ce travail.

Je remercie, tout d'abord, le président de jury, le Pr. Christophe Ribuot, de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie.

Je souhaite également remercier chaleureusement mon directeur de thèse, le Dr. Benoit Allenet, pour sa disponibilité, sa réactivité et ses conseils avisés qui m'ont permis de rédiger cette thèse.

Je remercie grandement le Dr Laurent Grange pour sa gentillesse et sa disponibilité lors de la mise en place de projets pendant ma mission chez Abbott ainsi que pour sa présence en tant que membre de jury de cette thèse.

Je remercie également le Pr Drouet d'avoir accepté d'être présent en tant que membre du jury de cette thèse.

J'aimerais ensuite remercier Guillaume Hugé, mon responsable de mission chez Abbott France et ancien Directeur de la Business Unit Rhumatologie, récemment promu à un poste de Manager Commercial Europe en Rhumatologie, de m'avoir permis de découvrir le marketing dans l'industrie pharmaceutique.

Je remercie également le Dr Besson et le Dr Detavernier pour leur participation à ce travail.

Enfin, je tiens particulièrement à remercier mon épouse Aurore pour les longues heures de relecture et de mise en page ainsi que pour son soutien tout au long de la préparation de cette thèse.

Table des matières

Remerciements	6
Table des matières	7
Introduction.....	14
I. Marketing stratégique.....	16
A. L'avantage concurrentiel	16
B. Les différentes options stratégiques	18
1) Les différents niveaux de stratégies.....	18
2) Les stratégies génériques de Mickael Porter	19
a. Le détail des stratégies de différenciation.....	20
3) Les stratégies dans un milieu hyperconcurrentiel	21
4) Les stratégies défensives.....	23
C. De la stratégie au positionnement du produit	25
D. Synthèse	27
II. Neurologie : le marché de la sclérose en plaques.....	28
1) Epidémiologie.....	28
2) Physiopathologie ⁽¹³⁾	29
3) Signes cliniques de la SEP ⁽¹³⁾	31
4) Les traitements de la SEP	32
III. Rhumatologie : le marché des rhumatismes inflammatoires chroniques	42
A. Historique du marché des biothérapies	42
B. Les acteurs du marché en 2011.....	44
1) Dans la Polyarthrite Rhumatoïde	44
a. Généralités	44
b. Epidémiologie.....	45

c.	Physiopathologie de la PR	46
d.	Signes cliniques de la PR ⁽²⁸⁾	47
e.	Les concurrents en PR	49
2)	Dans les Spondylarthrites.....	62
a.	Généralités	62
b.	Epidémiologie.....	63
c.	Physiopathologie des SpA	64
d.	Signes cliniques des SpA.....	66
e.	Les Biothérapies en SpA	69
C.	Nouveaux entrants : trois innovations différentes	69
1)	Cimzia®	69
a.	Généralités	69
b.	SWOT de Cimzia®	72
c.	La stratégie d'UCB	72
2)	RoActemra®	74
a.	Généralités	74
b.	SWOT de RoActemra®	76
c.	La stratégie de Roche	76
3)	Les inhibiteurs de JAK3.....	79
a.	Histoire des JAK3	79
b.	Voie de signalisation du tofacitinib	80
c.	SWOT des JAK3.....	82
d.	La stratégie probable de Pfizer.....	82
e.	Ambitions/Risques du tofacitinib	83
IV.	Quel positionnement stratégique ?	87
A.	Comment se différencier face à ces trois stratégies ?	87
1)	Une capitalisation sur l'expérience	87

2) L'absence d'effet classe sur les médicaments biologiques	88
3) L'avantage de la voie SC	89
B. Un repositionnement stratégique	91
1) La valorisation du PBU	92
2) La meilleure solution client	95
CONCLUSION	97
Bibliographie.....	99
Publications scientifiques	99
Ouvrages.....	102
Sites Internet	102
Textes officiels	103
Serment des apothicaires.....	104

Figures

Figure 1 : représentation schématique des 5 forces de Porter.....	16
Figure 2 : exemple de matrice SWOT	17
Figure 3 : représentation schématique des stratégies génériques de Mickael Porter	19
Figure 4 : Les stratégies concurrentielles et l'hypercompétition(Source : stratégie 8 ^{ème} Ed. Chapitre 6, p289).....	22
Figure 5 : représentation schématique des différentes formes cliniques de la SEP	29
Figure 6 : représentation schématique de l'immunopathologie de la SEP	30
Figure 7 : représentation schématique du mode d'action du fingolimod	34
Figure 8 : diagramme représentant les parts de marché des différents traitements de la SEP aux USA en 2009 (Pharmactua, article du 17 novembre 2010)	37
Figure 9 : schéma représentant les AMM des traitements de fond en PR	43
Figure 10 : lésions cliniques et radiologiques chez des patients atteints de PR sévère non traités	45
Figure 11 : données épidémiologiques du marché de la PR	45
Figure 12 : représentation schématique de la physiopathologie de la PR.....	46
Figure 13 : algorithme de stratégie de traitements actuels dans la Polyarthrite Rhumatoïde ⁽²⁹⁾	48
Figure 14 : représentation schématique du mode d'action de l'éтанercept.	50
Figure 15 : schéma du mode d'action de l'adalimumab.	51
Figure 16 : Schéma du mode d'action de l'infliximab	53
Figure 17 : Schéma du mode d'action du tocilizumab.	54
Figure 18 : Schéma du mode d'action du rituximab.	56
Figure 19 : schéma du mode d'action de l'abatacept.	58
Figure 20 : Représentation de l'ensemble des modes d'action des biothérapies en PR.	62
Figure 21 : données épidémiologiques du marché des SpA	63
Figure 22 : schéma de la physiopathologie du rhumatisme psoriasique.....	65
Figure 23: Nouveaux critères de classification des SpA axiales selon l'ASAS.....	67
Figure 24 : Nouveaux critères de classification des SpA périphériques selon l'ASAS.	68

Figure 25 : Comparaison schématique entre la structure de l'adalimumab et celle du certolizumab pegol.....	70
Figure 26 : Nombre de patients inclus dans les études de phase II/III pour chacune des biothérapies.....	75
Figure 27 : Voie de signalisation des Janus Kinases de type 3.	80
Figure 28 : résultats à 3 mois du tofacitinib sur les scores ACR en fonction des doses utilisées.....	84
Figure 29 : représentation schématique des services proposés par le PBU.	92

Abréviations

A

ADV : Aide de Visite

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marche

ARS : Agence Régionale de Sante

B

BT : Biothérapie

C

CRP : C-Reactive Protéine

D

DMARD : Disease-Modifying Antirheumatic Drug

E

EMA : European Medicines Agency

EULAR : European League Against Rheumatism

H

HAS : Haute Autorité de Sante

I

IL6 : Interleukine 6

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

J

JAK3 : JAnus Kinase de type 3

M

MTX : Méthotrexate

P

PDM : Part De Marché

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

R

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

R&D : Recherche et Développement

RIC : Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

S

SC : Sous-cutané

SEP : Sclérose en Plaques

SWOT : Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

T

TCZ : Tocilizumab

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

Introduction

Le marché des rhumatismes inflammatoires chroniques a connu plusieurs révolutions dans la prise en charge des pathologies qui le composent. Au début des années 2000, on note l'apparition de nouvelles thérapies appelées biothérapies pour traiter les patients les plus sévèrement atteints. La polyarthrite rhumatoïde est alors la première pathologie rhumatismale à bénéficier de ces traitements innovants. D'autres rhumatismes inflammatoires chroniques, comme la spondylarthrite ankylosante ou le rhumatisme psoriasique, ont suivi grâce aux extensions d'indication des biothérapies. La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué le service médical rendu (SMR) par ces traitements. Il a été jugé important. Cette commission évalue également, sur une échelle de I à V, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements actuellement sur le marché. Une ASMR I considère que le médicament est une innovation majeure, à l'inverse l'ASMR V précise qu'il n'apporte rien de nouveau. Ces biothérapies, au nombre de trois entre 1999 et 2003, ont toutes obtenu une ASMR II. Leur bénéfice est donc perçu comme important par rapport aux traitements conventionnels. Toutefois, ces traitements ne sont destinés qu'aux patients en échec aux traitements conventionnels ce qui représente un marché de niche avec moins de 50 000 patients en rhumatologie pour la France à fin 2010. A cette date, le coût moyen mensuel d'un tel traitement était fixé aux alentours de 1 000 € par patient. Bien que ce marché concerne peu de patients à l'échelle de la France, les retombées financières sont impressionnantes puisqu'elles représentent environ 5 milliards d'euros en 2010. Pour faire une analogie avec le monde de la grande distribution, le marché du petit-déjeuner (produits laitiers et céréaliers, boissons chaudes et froides, produits à tartiner) est un marché mature estimé à 5 milliards d'euros dans les grandes surfaces, selon une étude du cabinet Xerfi. Il est donc possible de comparer financièrement le marché des 50 000 patients atteints de rhumatismes inflammatoires sévères avec celui de la consommation du petit-déjeuner des 65 millions de français. De nombreux laboratoires ont donc cherché à investir ce marché. En 2010, il y avait sept concurrents présents uniquement sur l'indication polyarthrite rhumatoïde. Entre 2009 et 2011, les laboratoires UCB ont commercialisé Cimzia®, un anti-TNFα dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, et les laboratoires Roche ont commercialisé RoActemra®, un anti-

InterLeukine 6, dans la même indication. Ces deux molécules possèdent des modes d'actions différents, la première est équivalente aux autres molécules déjà présentes sur le marché et la seconde, a un mode d'action complètement innovant puisque jamais encore exploité. D'ici 2 ans, une nouvelle classe de médicament va faire son apparition : les JAK3. Ces molécules représentent une évolution importante puisqu'elles s'administrent sous forme orale contrairement aux biothérapies qui sont injectables.

Un autre marché a déjà connu cette mutation du traitement parentéral vers la voie orale, c'est celui de la Sclérose en Plaques. Avec l'arrivée de Gilenya® des laboratoires Novartis en septembre 2010 aux USA, un premier princeps administrable par voie orale a été mis sur le marché là où tous les autres produits étaient injectables. Bien que les préoccupations des neurologues et des rhumatologues soient différentes, Il est particulièrement intéressant d'étudier les stratégies et résultats obtenus en neurologie pour prédire l'évolution du marché de la rhumatologie.

Ainsi, dans un premier temps, seront exposés les différentes stratégies marketing et positionnement possibles, quel que soit le domaine (informatique, alimentaire, ...) pour trouver la meilleure application au domaine pharmaceutique. Dans un second temps, l'illustration du marché de la Sclérose en Plaques permettra d'établir un parallèle avec le marché de la rhumatologie dans les deux ans à venir. Enfin, l'association de la théorie et de la pratique aidera à trouver le juste positionnement d'une marque dans ce marché hyperconcurrentiel en pleine mutation vers la voie orale.

I. Marketing stratégique

Cette partie permet de rechercher dans la littérature si certains auteurs se sont déjà penchés sur cette problématique. Il existe plusieurs paramètres qui permettent de contre-attaquer les stratégies concurrentes : l'avantage concurrentiel, la stratégie ainsi que le positionnement sur le marché.

A. L'avantage concurrentiel

D'une manière générale, l'avantage concurrentiel ou avantage compétitif se définit comme un savoir-faire ou un atout que l'entreprise possède et qui lui donne un avantage sur ses concurrents. Cette compétence peut prendre de multiples formes : qualité des biens ou des services vendus, capacité d'innovation, puissance commerciale, expertise dans un domaine particulier, capacité d'investissement...⁽¹⁾

Il existe, depuis plusieurs décennies, une matrice qui permet d'établir son avantage concurrentiel sur un marché. Il s'agit de la matrice SWOT qui, au travers des forces et faiblesses du produit mais aussi de ses opportunités et menaces dans son environnement, permet de comprendre au mieux l'avantage compétitif. Mickael Porter et son équipe ont développé de nombreux modèles pour analyser l'environnement du produit et notamment ses opportunités et menaces.

Les 5 forces de Porter en sont un bon exemple ⁽²⁾ :

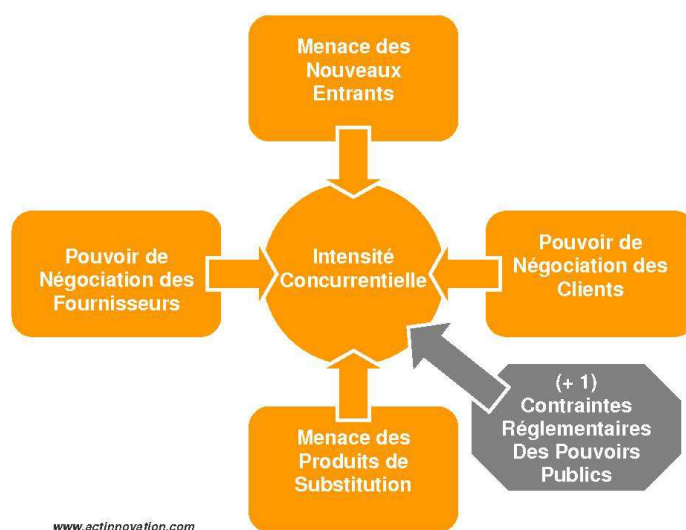


Figure 1 : représentation schématique des 5 forces de Porter.

Toutefois, le SWOT montre bien que, quelle que soit la rigueur de l'analyse de l'environnement, ce n'est que la moitié de l'histoire ⁽³⁾. L'appréhension de l'avantage concurrentiel doit passer par une analyse interne de l'entreprise avec ses forces et ses faiblesses sur le produit.

Voici un exemple de matrice SWOT :



Figure 2 : exemple de matrice SWOT

Les notions d'environnement et d'analyse interne sont bien présentes dans cette matrice. Jay B. BARNEY a écrit : « L'histoire de la recherche du management stratégique peut être comprise comme une tentative de « fill the blanks » (remplir les cases) créés par la matrice SWOT. » ⁽³⁾

Cette analyse peut donc faire émerger un avantage concurrentiel. A défaut, elle peut mettre en exergue un atout invisible qui a toute son importance. En effet, un avantage concurrentiel peut être seulement perçu comme tel pour entraîner un succès. ⁽⁴⁾

Le cas de l'entreprise DELL est un bon exemple :

En proposant aux clients de choisir eux-mêmes les composants de leur ordinateur, cela crée une vraie valeur ajoutée de la part de la marque. 80% des clients vont commander les mêmes pièces (puisque une suggestion est toujours proposée) ce qui permet à DELL

d'anticiper ses besoins en pièces détachées. Le délai d'assemblage de 10 jours permet à l'entreprise de niveler les coûts des pièces et de la main d'œuvre.

Dans ce cas de figure, l'entreprise a pu réaliser des économies tout en créant un avantage concurrentiel qui lui a permis de connaître le succès sur le marché de l'informatique des particuliers.

Pour mettre en avant son avantage concurrentiel, l'entreprise a développé des capacités stratégiques ⁽⁵⁾ :

- La création de valeur : DELL a su apporter un vrai service à ses clients
- La rareté de l'offre : l'entreprise a été pionnière en la matière et n'a pas d'équivalent parmi ses concurrents
- La robustesse des capacités : il s'agit du caractère non imitable de l'offre. Dell a su mettre des barrières à l'entrée pour protéger son avantage notamment en négociant avec les fournisseurs dans les contrats de départ.

La notion de perception a donc toute sa place dans la définition d'un avantage concurrentiel. La stratégie de communication va donc être déterminante pour influencer sur le comportement des clients. Un avantage de différenciation n'est pertinent que s'il peut perdurer dans le temps, il est nécessaire de mettre en œuvre une stratégie visant à conserver son avantage concurrentiel.

B. Les différentes options stratégiques

1) Les différents niveaux de stratégies

La stratégie intervient à plusieurs niveaux dans une organisation ⁽⁵⁾ :

- La stratégie d'entreprise : concerne le dessein et le périmètre de l'organisation dans sa globalité.

- La stratégie par domaine d'activité (DAS) : détermine comment la stratégie d'entreprise peut être appliquée à un marché spécifique (obtention d'avantage concurrentiel, identification de nouveaux marchés...)
- La stratégie opérationnelle : définit comment les composantes de l'organisation (ressources, processus, savoir-faire...) déploient effectivement les stratégies au niveau global et au niveau des DAS.

Dans la plupart des entreprises, le succès des stratégies concurrentielles dépend très largement des comportements adoptés et des décisions prises au niveau opérationnel. La cohérence entre les décisions opérationnelles et la stratégie constitue donc un point déterminant.

2) Les stratégies génériques de Mickael Porter

Pour Mickael Porter, plusieurs stratégies dites génériques sont possibles selon la nature de l'avantage concurrentiel et selon le champ dans lequel il s'applique.

Voici une représentation de ces différentes stratégies :



Figure 3 : représentation schématique des stratégies génériques de Mickael Porter

- La stratégie de domination par les coûts représente une volonté de produire en grande quantité des produits à faible coûts de production.
- A l'inverse, une stratégie de différenciation va miser sur la qualité des produits avec un coût de revient plus élevé mais une plus forte valeur ajoutée. Les quantités vendues seront très inférieures à celles vendues par un concurrent dominant par les coûts.
- Enfin la stratégie de focalisation, ou stratégie de niche, vise à s'implanter sur un marché où le champ concurrentiel est restreint pour avoir une situation de monopole. Le nombre de clients potentiel est souvent faible mais l'intensité concurrentielle plus faible permet à une marque de tirer son épingle du jeu.

Il peut être pertinent de différencier les stratégies de différenciation des stratégies de coûts au sein même d'une stratégie de focalisation. L'industrie pharmaceutique est un bon exemple. Les biothérapies en rhumatologie concernent peu de patients, c'est donc un marché de niche. En dix ans, le nombre d'acteurs sur le marché est passé de 1 à 7 et bientôt 9. Il est donc impératif de se différencier, même dans le cadre d'un marché touchant peu de patients.

a. Le détail des stratégies de différenciation

Nous allons donc nous intéresser aux possibilités offertes par les stratégies de différenciation ⁽⁵⁾ :

- La stratégie d'épuration :

Il s'agit d'une différenciation par le bas qui consiste à proposer pour un prix réduit une offre dont la valeur est inférieure à celle des concurrents. Elle diffère de la stratégie de coût puisqu'elle vise à diminuer à la fois la valeur perçue et le prix (tandis que la stratégie de coût ne vise qu'à diminuer le prix tout en maintenant la valeur ajoutée au même niveau). Certaines grandes marques ont construit leur succès sur ce type de stratégie (H&M, IKEA, Bic, EasyJet...) mais l'application au domaine pharmaceutique semble moins évidente.

- La stratégie de sophistication :

Elle consiste à proposer un produit ou un service dont la valeur est supérieure à celle des offres concurrentes et valorisée comme telle par la clientèle. La réussite de la mise en place

d'une telle stratégie dépend de 2 éléments : l'identification des clients et l'identification des concurrents et donc du marché visé.

Cette stratégie est fortement liée à la notion d'avantage concurrentiel perçu. La détention d'une capacité stratégique permettant d'établir un avantage concurrentiel difficilement imitable est indispensable à la pérennité de la différenciation. Pour autant, il est en général peu pertinent de fonder une stratégie de différenciation sur des bases statiques. En effet, les concurrents finissent toujours par imiter une différenciation réussie. On ne se différencie jamais dans l'absolu, mais par rapport aux offres concurrentes qui, bien évidemment, n'ont aucune raison de ne pas évoluer.

- La stratégie hybride (ou de rupture) :

Cette stratégie est un mix entre stratégie de domination par les coûts et stratégie de différenciation. Elle consiste à proposer simultanément un surcroît de valeur et une réduction de prix par rapport aux offres concurrentes. Ce fut le cas de Free lors de son arrivée sur le marché de l'ADSL. L'entreprise a pu proposer du haut débit à un prix inférieur à la concurrence en optimisant ses coûts de production. Ce type de stratégie peut se révéler préférable lorsque l'on cherche à pénétrer un marché où des concurrents sont déjà établis.

Il est important de souligner que du fait de la pression concurrentielle et du progrès technologique, toute stratégie tend à évoluer vers les stratégies hybrides. Les stratégies de sophistication doivent continuellement ajouter des caractéristiques nouvelles pour ne pas être rattrapées par la concurrence banalisée.

3) Les stratégies dans un milieu hyperconcurrentiel

L'ensemble des stratégies étudiées jusqu'à présent se concentre sur la recherche d'un avantage concurrentiel durable. Cependant, cela n'est pas toujours possible. Lorsque les organisations se heurtent à une concurrence de plus en plus âpre, l'environnement est qualifié d'hyperconcurrentiel. Dans ce cas, les stratégies concurrentielles reposent sur la vitesse, la flexibilité et sur l'innovation.⁽⁵⁾

Voici un schéma d'ensemble de ces stratégies en milieu hyperconcurrentiel ⁽⁵⁾ :



Figure 4 : Les stratégies concurrentielles et l'hypercompétition (Source : stratégie 8^{ème} Ed. Chapitre 6, p289)

Pour surmonter un avantage concurrentiel, plusieurs manœuvres sont possibles ⁽⁵⁾ :

- L'imitation : un concurrent a sorti un produit qui est imitable. Il perd alors son avantage concurrentiel dès qu'une copie apparaît sur le marché.
- Le repositionnement stratégique : il s'agit dans ce cas de changer de cap au niveau de l'orientation stratégique. Par exemple, ajouter de la sophistication dans une stratégie d'épuration.
- Bloquer un avantage au 1^{er} entrant : ne pas laisser le temps à un pionnier de se créer un avantage. Plutôt que de lancer une imitation, il s'agit ici de proposer une version plus perfectionnée pour contourner le pionnier.
- Surmonter les barrières à l'entrée : prendre des places fortes, par exemple comme des zones géographiques, ou contrecarrer la puissance de feu des concurrents en se regroupant quand l'entreprise n'a pas la carrure nécessaire.

Dans ce milieu hypercompétitif, la planification à long terme risque de détruire l'avantage concurrentiel car elle allonge les délais de réponse ⁽⁶⁾. Or la vitesse est un élément clé de réussite.

Certains principes inconfortables émergent de ce type de situations ^(5,7) :

- Tout avantage n'est qu'éphémère : une bonne idée sera forcément copiée.

- Maintenir un avantage passé peut nuire au développement de nouvelles conditions de succès. Il faut être préparé à détruire les fondements de son propre avantage concurrentiel.
- Eviter d'attaquer systématiquement les faiblesses des concurrents. Le comportement prévisible de l'attaque sera facile à anticiper pour le concurrent.
- Multiplier les initiatives modestes : le but est d'agir en étant moins aisément discernable par les concurrents.
- Rompre le statut quo : à ne pas confondre avec une provocation sans raison, « casser le moule » peut s'avérer devenir une compétence fondamentale.
- Tenter d'être imprévisible : La surprise est un élément essentiel dans un tel environnement. Parfois, l'imprévisibilité et l'irrationalité (au moins perçue) peuvent être préférables.
- Tromper la concurrence : Les intentions stratégiques réelles sont camouflées par des manœuvres affichées qui relèvent avant tout du bluff.

Dans un milieu hypercompétitif, la notion de valeur ajoutée est bien moins importante. Des valeurs moins nobles comme l'imitation ou la tromperie font leur apparition. Le caractère imprévisible et l'élément de surprise peuvent permettre à un concurrent de faire la différence.

4) Les stratégies défensives

Devant l'arrivée d'un nouveau concurrent prometteur sur un marché, les acteurs déjà présents vont devoir mettre en place des stratégies défensives afin de conserver leurs parts de marché et limiter au maximum l'expansion du nouvel entrant.

Tout d'abord, avant toute mise en place d'action défensive, l'entreprise va réagir en fonction des signaux perçus sur le marché qui vont l'informer de l'entrée d'un nouveau produit, et de la firme qui en est à l'origine. Ces signaux vont lui permettre de réagir ou d'ignorer l'entrée, selon qu'elle considèrera ce produit comme menaçant ou non.

Pour Mickael Porter ⁽⁸⁾, ces signaux du marché sont des actions quelconques, entreprises par un concurrent, qui fournissent une indication directe ou indirecte sur ses intentions, ses motivations, ses objectifs, ou sa situation interne.

Concernant la firme destinataire d'un signal d'annonce d'un nouveau produit, 4 types de réactions sont possibles : décider de ne pas réagir, attendre et observer avant de réagir, envoyer un contre-signal, ou agir.

Si la firme décide d'agir, elle peut introduire son propre nouveau produit ou mettre en œuvre d'autres actions marketing : en termes de publicité, de canaux de distribution, de force de vente, d'entrée sur un nouveau marché, de modification du produit existant, et/ou de prix.

Enfin, plus le nouveau produit est innovant, plus il présente une menace majeure, et donc, le concurrent réagira d'autant plus fortement sur le mix produit afin de maintenir sa compétitivité à long terme.

L'attractivité du marché et son importance stratégique semblent également être des facteurs susceptibles de déclencher des réponses fortes et rapides.

Les réactions concurrentielles constituent l'ensemble des décisions d'une firme en réponse à une action concurrentielle observée, notamment le lancement d'un nouveau produit concurrent.

Selon M. Porter, les actions menaçantes, comme les introductions de nouveaux produits, ont un impact négatif potentiel sur la profitabilité d'autres secteurs de l'industrie, et donc, des mouvements de contre-attaque doivent être attendus.

D'autre part, les actions coopératives ou non menaçantes, ont la propriété de ne pas interférer sur les objectifs du concurrent (les augmentations de prix par exemple sont généralement désignées comme des actions coopératives : l'initiateur anticipe que d'autres concurrents le suivront). Les actions sont considérées comme non-menaçantes si elles passent inaperçues (réorganisation interne par exemple) ou si elles sont mal comprises par les autres concurrents.

Il a été affirmé qu'à la manière de répondre d'une firme à des actions concurrentielles pouvait s'ajouter sa capacité à soutenir ou renforcer son avantage compétitif et pouvait déterminer sa performance organisationnelle. Dans le cas où le concurrent établit réagit de

manière rapide et forte face au nouveau produit, la réussite du lancement de ce dernier peut être mise en danger.

J. Bain ⁽⁹⁾ considère qu'une firme, lorsqu'elle est menacée par un nouvel entrant, peut ignorer l'arrivée de ce nouveau concurrent, engager une stratégie de dissuasion à l'entrée ou s'accommoder de l'arrivée de ce nouvel entrant.

L'affrontement est associé à une contre-attaque face à une action concurrentielle. Il est conceptualisé au travers de cinq dimensions :

- *Une dimension instrumentale* : les instruments du mix marketing sont utilisés pour riposter à une attaque du même type, par exemple, un produit nouveau sera concurrencé par un autre produit, ou bien un autre instrument comme le prix. Si le même instrument marketing est utilisé, on considérera qu'il s'agit d'un *affrontement réciproque*. Les différents éléments du marketing mix (produit, prix, promotion, distribution) sont ainsi considérés comme une réaction.
- *Une dimension d'intensité* : l'intensité d'affrontement fait référence au poids donné à l'instrument marketing utilisé (par exemple le poids de la publicité utilisé pour répondre).
- *Une dimension d'ampleur ou de largeur*: Cette dimension fait référence au nombre d'instruments marketing utilisés pour l'affrontement.
- *Dimension de rapidité*: la rapidité de réaction mesure le temps écoulé entre la menace concurrentielle et la réponse. C'est une dimension qui a un intérêt managérial élevé mais qui a été rarement étudié en marketing.
- *Dimension de domaine* : Le domaine de réaction fait référence au marché sur lequel la firme contre-attaque.

C. De la stratégie au positionnement du produit

Le positionnement est un outil permettant d'exprimer la stratégie choisie par l'entreprise ⁽¹⁰⁾.

Il s'agit du lien entre la stratégie et la mise en œuvre du plan d'action opérationnel. Par l'intermédiaire de celui-ci, nous saurons pour un produit précis, quelle stratégie a choisi de

développer l'entreprise. Nous retrouverons donc naturellement les notions de stratégies de différenciation, de coûts, de focalisation de M. Porter.

Pour aborder le positionnement stratégique, il est pertinent de s'intéresser à une approche nouvelle et exhaustive : le modèle DELTA. Développé par la MIT de Sloan School, c'est un des modèles les plus récents dans le domaine.

Voici un schéma qui illustre ce modèle ⁽¹⁰⁾ :



Ce schéma montre clairement le cheminement entre la stratégie et la mise en œuvre opérationnelle. De nombreux facteurs influent sur le positionnement et il n'est pas aisé de le déterminer avec exactitude.

L'entreprise peut se positionner comme ayant le meilleur produit. Une notion classique, toute subjective, qui valorise uniquement le produit. Un positionnement comme meilleure solution client ajoute au produit la notion de service associé qui peut augmenter la valeur ajoutée de l'entreprise sur son marché. Enfin, le verrouillage du système consiste à contrôler l'ensemble du marché (elle-même, les clients mais surtout les fournisseurs). C'est le cas idéal qui crée la plus forte valeur ajoutée. Malheureusement, il est rare qu'elle puisse être mise en place. La notion de meilleure solution client semble toutefois plus facilement exploitable sur la plupart des marchés.

L'attribution d'une position concurrentielle va permettre à l'entreprise de capitaliser sur ses forces et de minimiser/corriger ses faiblesses pour réduire les risques. L'innovation est une valeur clé pour la mise en œuvre du positionnement tout comme le choix des clients ciblés. Enfin, le retour d'expérience permettra d'améliorer le processus pour l'enrichir de nouveaux éléments et pour corriger certaines décisions si elles se sont avérées inefficaces.

D. Synthèse

Pour exister sur un marché, il faut avant tout déterminer quel est notre avantage concurrentiel. Cet avantage doit apporter une valeur ajoutée, être rare et robuste. Il existe par la suite différentes stratégies pour le mettre en exergue au sein de notre marché et aucune n'est absolue. De nombreux facteurs vont influencer sur ces stratégies et ils seront responsables de leur échec ou de leur réussite. L'analyse de l'environnement est donc absolument indissociable à la mise en place d'une stratégie. Pourtant, sans une analyse interne des forces et faiblesses de l'entreprise, il manquera toujours des éléments nécessaires à sa réussite. Le monde de l'industrie pharmaceutique est à dissocier de la grande distribution car les problématiques de prix sont indépendantes du marketing opérationnel et stratégique. Elles sont traitées au niveau des branches de Market Access, qui sont responsables de l'accès au marché du produit ainsi que de la négociation de son prix. Les stratégies de différenciation, et notamment de sophistication, sont les plus courantes dans ce secteur. Il faut néanmoins tenir compte des stratégies hyperconcurrentielles lorsque le nombre d'acteurs devient trop important. La réponse à l'arrivée d'un nouvel entrant dépendra de la menace qu'il représente sur le marché. Le positionnement quant à lui, doit refléter précisément la stratégie de l'entreprise. Il est nécessaire d'identifier la stratégie adverse pour la contrecarrer et anticiper ses prochains mouvements. Déterminer le positionnement du concurrent au travers de sa mise en œuvre opérationnelle va permettre de remonter jusqu'à sa stratégie. Une fois celle-ci identifiée, un plan d'action doit être mis en œuvre pour limiter les risques de perte de parts de marché de la marque.

II. Neurologie : le marché de la sclérose en plaques

1) Epidémiologie

La sclérose en plaque (SEP) est un marché proche de celui de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit en effet d'une pathologie qui touche préférentiellement les femmes, avec 2 femmes pour 1 homme *versus* 3 femmes pour 1 homme dans la PR. Le nombre de patients atteints de cette pathologie s'élève à 400 000 aux USA et environ 2,1 millions dans le monde ⁽¹¹⁾. En France la prévalence atteint 65 cas pour 100 000 habitants ⁽¹²⁾. Selon les sources, le nombre de patients en France est compris entre 40 000 et 80 000. C'est, quoiqu'il en soit, comme en rhumatologie, un marché de niche qui touche peu de patients. Les traitements ont ici aussi un coût particulièrement élevé. Le marché mondial de la SEP est estimé à 9,5 milliards de dollars en 2009.

Dans la SEP, les patients sont adressés par le généraliste au neurologue pour établir le diagnostic et initier le traitement, c'est également le cas pour les Rhumatismes inflammatoires Chroniques (généraliste ou rhumatologue libéral vers le rhumatologue hospitalier).

Cette pathologie est subdivisée en 4 types de forme :

- la forme rémittente (SEP-R), la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles ;
- la forme progressive secondaire (SEP-SP) caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente ; des poussées surajoutées sont possibles ;
- la forme progressive primaire (SEP-PP), caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression ; des phases de plateau sont admises ;
- la forme progressive à rechutes (ou progressive rémittente) (SEP-PR), caractérisée par une évolution progressive d'emblée émaillée de poussées.

Le schéma ci-après représente les différentes formes cliniques de la SEP ⁽¹³⁾ :

Les formes cliniques de SEP (selon Lublin et Reingold, 1996).

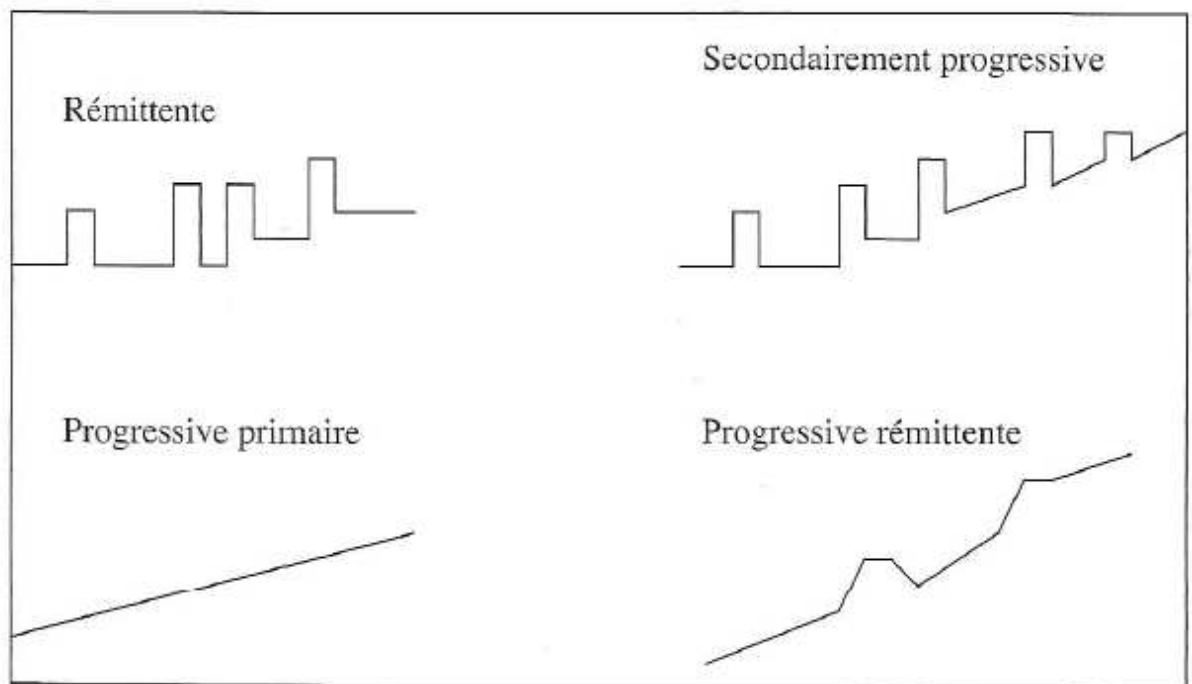


Figure 5 : représentation schématique des différentes formes cliniques de la SEP

Après 15 ans, 1 malade sur 2 évoluera de la forme remittente à une forme progressive secondaire ⁽¹³⁾.

2) Physiopathologie ⁽¹³⁾

La sclérose en plaque est une maladie auto-immune touchant exclusivement le système nerveux central (SNC). Il s'agit d'une démyélinisation au niveau des oligodendrocytes et des axones ⁽¹³⁾.

La figure 1 ci-dessous représente un schéma de l'immunopathologie de la SEP ⁽¹³⁾ :

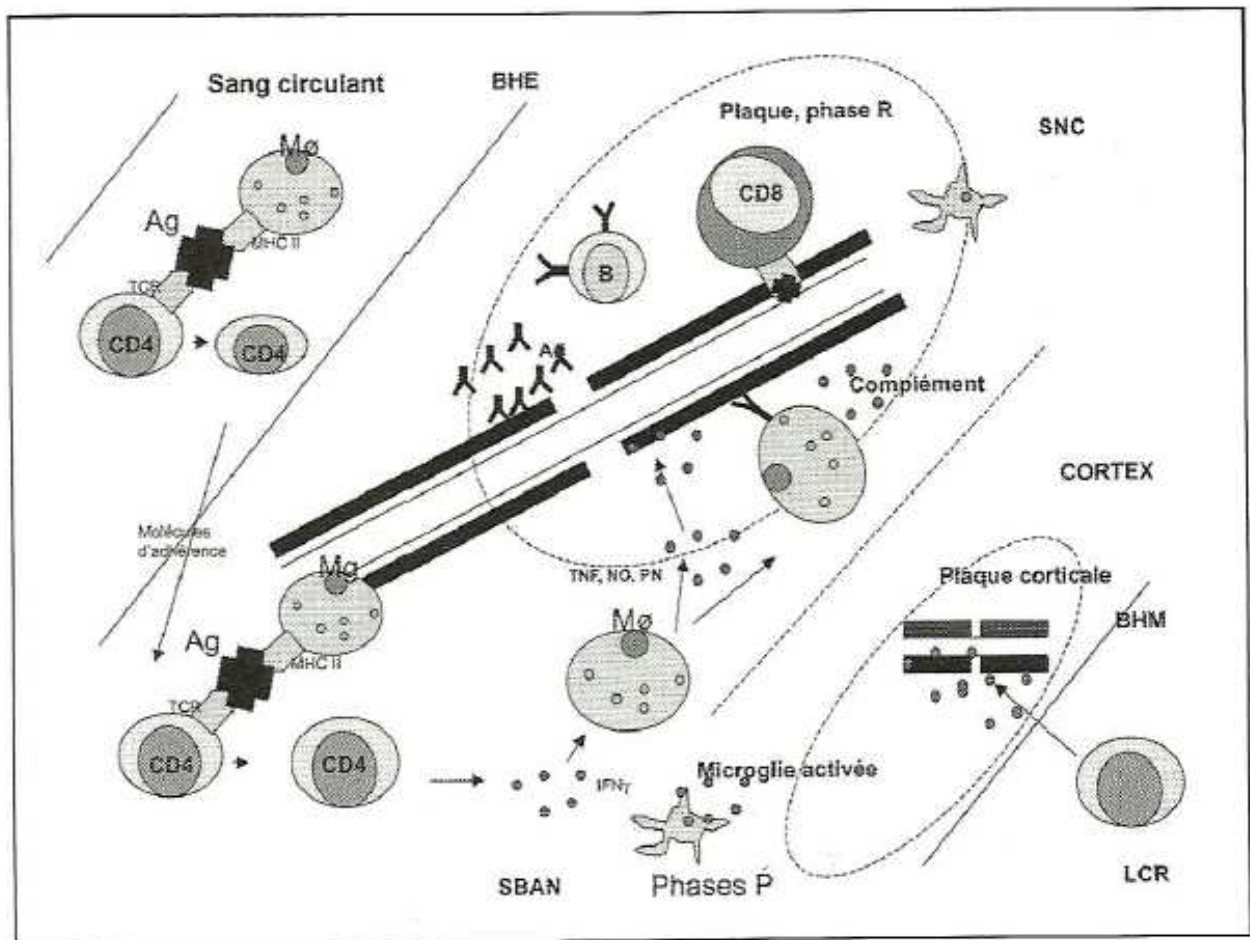


Figure 6 : représentation schématique de l'immunopathologie de la SEP

La pathologie intervient donc principalement à deux niveaux : SNC et cortex.

La présence de multiples plaques correspondant aux lésions inflammatoires démyélinisées sont caractéristiques d'une atteinte du SNC d'un patient présentant une SEP.

Des lésions démyélinisées mais moins inflammatoires sont fréquemment observées dans le cortex et des anomalies diffuses dans la substance blanche d'apparence normale (SBAN) ont également été décrites.

Les cellules T réactives vis-à-vis de la myéline des patients ayant une SEP sont le plus souvent de phénotype Th1 (produisant des cytokines pro-inflammatoires) alors que celles des sujets sains sont le plus souvent des Th2 (produisant des cytokines anti-inflammatoires). Il y a plus de LT CD8+ autoréactifs vis-à-vis de la myéline chez les sujets atteints de SEP. L'expression fréquente des molécules HLA de classe 1 au sein des lésions plaide pour un rôle important des CD8+ à côté des CD4+.

La majorité des cellules hématogènes infiltrantes sont des macrophages et monocytes, présents dans toutes les lésions. Les cellules microgliales ramifiées activées semblent jouer un rôle important et seraient impliquées au stade le plus précoce de la formation de la lésion. Elles sont présentes dans le parenchyme qui entoure la lésion, exprimant des molécules HLA, des molécules d'adhérence et des marqueurs d'activité.

Les CD4 activés ne semblent pas capables de léser la myéline. Plusieurs mécanismes possibles de démyélinisation ont été décrits :

- Cytotoxicité cellulaire des CD8+ qui reconnaissent le HLA de classe 1 exprimé par les oligodendrocytes.
- Facteurs solubles libérés par les monocytes, cytokines, monoxyde d'azote et autres dérivés peuvent léser la myéline.
- Le complément peut léser directement la myéline ou intervenir en cas d'opsonisation par les macrophages fixés à la myéline par l'intermédiaire d'anticorps anti-myéline.

Au niveau du cortex, les cellules gliales activées représentent la grande majorité des cellules présentes au sein des lésions, que ce soit au centre ou en périphérie. L'expression de l'iNOS (oxyde nitrique synthétase inductible) est très élevée dans la microglie au sein de ces lésions. Le monoxyde d'azote va alors pouvoir détruire la myéline corticale.

3) Signes cliniques de la SEP ⁽¹³⁾

La présentation clinique initiale peut être soit monosymptomatique (45% des cas environ), soit polysymptomatique (55%). La durée des symptômes reste un point cardinal, une durée de 24 heures minimum étant requise pour évoquer une poussée de SEP. Cependant, la survenue d'un symptôme durant quelques secondes ou minutes mais répété pendant plusieurs jours peut être considérée comme équivalent de poussée.

Voici un tableau qui résume les principaux symptômes et leur ordre de fréquence au début de la maladie puis en phase d'état ⁽¹³⁾ :

Tableau 1 : principaux symptômes retrouvés dans la SEP, à la phase initiale et à la phase d'état ⁽¹³⁾

Symptômes	Phase Initiale	Phase d'état
Neuropathie optique	20-25%	70-80%
Troubles moteurs	20%	80-90%
Troubles sensitifs	20-25%	70-80%
Nerfs crâniens (III, V, VI, VII)	5-10%	30-40%
Douleurs	5%	50-60%
Syndrome cérébelleux	10%	60-70%
Syndrome vestibulaire	5%	30-40%
Troubles vésico-sphinctériens	5%	70-80%

L'un des tableaux les plus classiques est représenté par la neuropathie optique rétrobulbaire (NORB). Elle se manifeste par un voile mononucléaire associé à une douleur à la mobilisation du globe, une dyschromatopsie (vert-rouge) et un signe de Marcus-Gunn (dilatation paradoxale de la pupille atteinte lors d'un éclairage des pupilles de façon successive, témoin d'une atteinte de la voie afférente).

Les troubles sensitifs sont représentés par des paresthésies, des sensations « d'eau qui coule », de « toile d'araignée » ou de « peau cartonnée ».

L'un des symptômes les plus caractéristiques et très évocateur d'une atteinte médullaire est le signe de Lhermitte, correspondant à des décharges électriques paroxystiques lors des mouvements brusques de flexion-extension de la nuque.

Les symptômes moteurs ne sont pas spécifiques de la SEP. Leurs caractéristiques pour évoquer le diagnostic resteront l'âge du patient (15-50 ans), leur durée (24h minimum) et l'absence d'autre explication étiologique.

4) Les traitements de la SEP

Des traitements existent pour traiter les différents stades et formes de la pathologie.

Pour pouvoir comparer la neurologie au marché des biothérapies dans la Polyarthrite Rhumatoïde, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux traitements indiqués pour les formes récurrentes de SEP, qui sont les plus fréquentes.

Voici un tableau qui récapitule les traitements disponibles aux USA en juin 2012 :

Tableau 2 : les différents traitements disponibles aux USA en juin 2012

Molécule	Nom commercial	Laboratoire	Année de commercialisation	Date de sortie du biosimilaire	Mode d'administration	Posologie
Interférons-Beta recombinants						
Interféron b-1b	Betaferon®	Bayer	1996	2011	SC	250 mg tous les 2 jours
Interféron b-1a	Avonex®	Biogen	1997	2011	IM	30 mcg une fois par semaine
Interféron b-1a	Rebif®	MSD	1999	2013	SC	22 ou 44 mcg 3 fois par semaine
Peptides et polypeptides						
Acétate de Glatiramère	Copaxone®	Teva	2001	2015	SC	20 mg par jour
Anticorps monoclonaux						
Natalizumab	Tysabri®	Biogen/ELAN	2006	-	IV	300 mg par mois
Modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate						
Chlorhydrate de fingolimod	Gilenya®	Novartis	2010	-	Per os	0.5 mg par jour

- **Focus sur Gilenya®**



Le Gilenya® des laboratoires Novartis est le dernier médicament à être arrivé sur ce marché déjà encombré mais c'est le premier à pouvoir être administré sous forme orale. La rhumatologie va connaître dans les prochaines années le même genre d'innovation avec l'arrivée d'une nouvelle classe de médicament : les JAK3. Il est donc pertinent d'observer les conditions de pénétration d'une telle innovation sur le marché de la SEP. Considéré comme un espoir pour les patients, le traitement par voie orale est simple d'utilisation et non invasif contrairement aux traitements injectables. A efficacité équivalente, le praticien choisira un mode d'administration plus simple et donc la voie orale. La tolérance va donc jouer un rôle clé dans l'intention de prescription du médecin puisqu'une prise en charge avec une molécule injectable est tout à fait justifiée si le traitement par voie orale est moins bien toléré par les patients. En France, le Tysabri® et le Gilenya® sont réservés aux formes dites « agressives » de SEP ⁽¹⁴⁾. La forme dite "agressive" désigne la SEP qui conduit à une accumulation rapide du handicap ; elle peut être caractérisée par une fréquence élevée de poussées (au moins 2 poussées avec séquelles) ou une progression de 2 points d'EDSS dans les 12 mois précédents.

Le mode d'action du fingolimod peut être représenté par le schéma ci-dessous ⁽¹⁵⁾ :

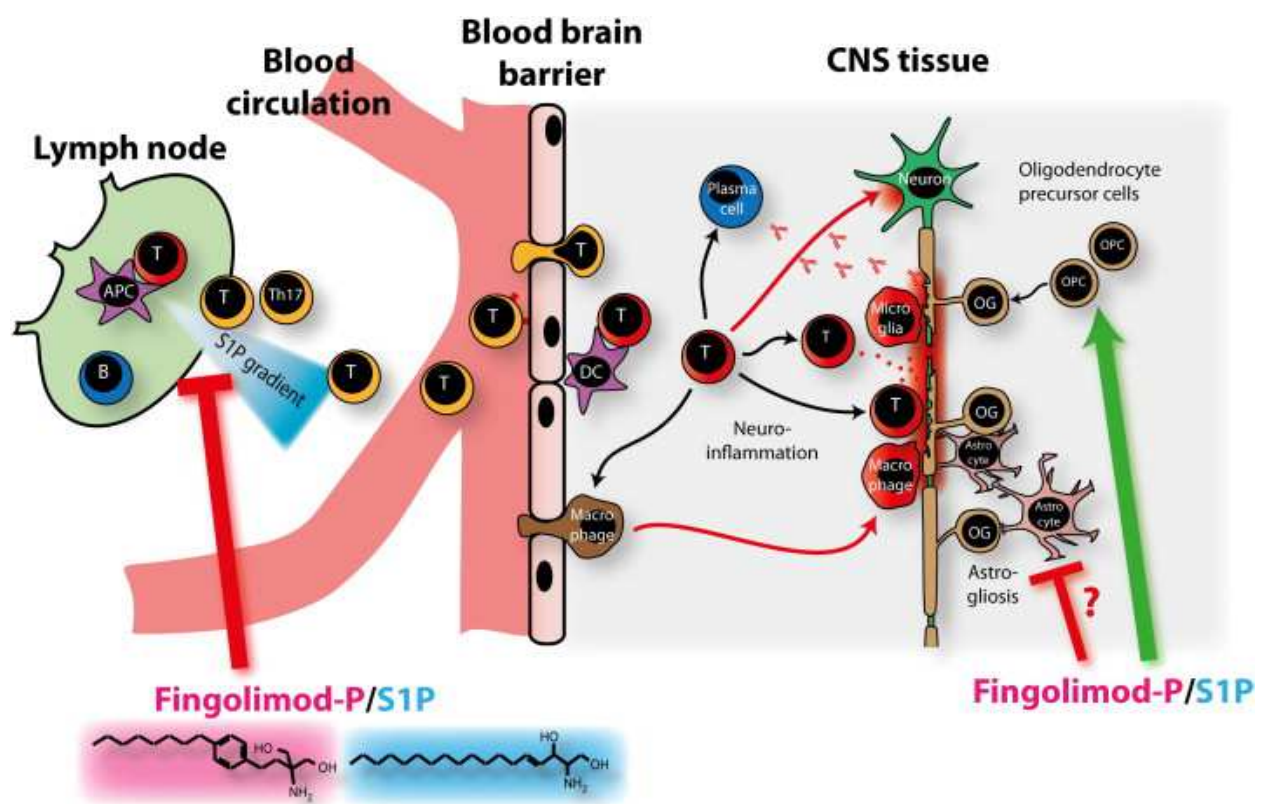


Figure 7 : représentation schématique du mode d'action du fingolimod

Le Gilenya® agit donc à 2 niveaux. Sa forme phosphorylée empêche la migration des lymphocytes depuis les ganglions lymphatiques vers les tissus du SNC. D'autre part, il semble avoir une action directe sur les astrocytes.

Voici un tableau des différentes études réalisées par Novartis pour obtenir l'AMM aux USA (16) :

Tableau 3 : Représentation des différentes études réalisées par Novartis aux USA

N° de l'étude	Plan de l'essai	Dosé, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
Étude 1 (FREEDOMS)	Essai à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	GILENYA* à 0,5 mg ou à 1,25 mg, ou placebo, 1 fois par jour (voie orale) Étude de 2 ans	GILENYA* à 0,5 mg : n = 425 GILENYA* à 1,25 mg : n = 429 Placebo : n = 418	37,1 (17 à 55 ans)	Hommes : 30,1 % Femmes : 69,9 %
Étude 2 (TRANSFORMS)	Essai à double insu, contrôlé par un agent actif (interféron bêta-1a à 30 µg, par voie i.m., 1 fois par semaine [Avonex®]) avec répartition aléatoire et double placebo	GILENYA* à 0,5 mg ou à 1,25 mg (voie orale), ou Avonex® à 30 µg, 1 fois par semaine (voie i.m.) Étude de 1 an	GILENYA* à 0,5 mg : n = 429 GILENYA* à 1,25 mg : n = 420 Avonex® : n = 431	36,2 (18 à 55 ans)	Hommes : 32,7 % Femmes : 67,3 %

L'efficacité de Gilenya® a été démontrée dans ces 2 études et la posologie de 0.5 mg par jour a été retenue. Les résultats de l'étude FREEDOMS sont moins intéressants à exploiter que ceux de l'étude TRANSFORMS qui comparent le produit à Avonex®, qui n'est autre que le challenger du marché de la SEP aux USA (leader historique détrôné par l'arrivée de Copaxone®).

Méthodologie de l'étude TRANSFORMS (17)

1 292 patients atteints de SEP évoluant par poussées (au moins une poussée au cours de l'année précédente ou 2 poussées au cours des 2 années précédentes) ont été répartis par tirage au sort en 3 groupes. Ils ont été traités pendant 12 mois, en double aveugle, par soit

0,5 mg par jour de fingolimod, soit 1,25 mg par jour de fingolimod, soit 30 microgrammes par semaine d'interféron beta-1a par voie intra-musculaire.

Résultats de l'étude TRANSFORMS ^(16,17)

Les résultats de l'étude TRANSFORMS démontrent notamment une diminution significative de 52% des poussées de la maladie sur un an (critère principal) versus Avonex® ($p < 0,001$). Cette étude démontre donc bien la supériorité de la forme orale par rapport à un traitement de référence. Pourtant, même si ces chiffres semblent impressionnants, ils le sont beaucoup moins en valeur absolue. En effet, les patients sous Avonex® ont eu dans cette étude en moyenne 0,33 poussée par an soit 1 poussée en 3 ans. Pour le fingolimod, ce fut en moyenne 0,16 poussée par an soit 1 poussée en 6 ans. L'efficacité du fingolimod se limite donc à supprimer une poussée tous les 3 ans chez les patients. Tout dépend donc de la façon dont sont présentés les chiffres. De plus, même si les traitements comme Avonex® ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, le fingolimod (Gilenya®) semble avoir un profil de tolérance particulier. En effet, comme tous les immunosuppresseurs, il entraîne une diminution du nombre de globules blancs (de 20 à 30%) responsable d'infections. En revanche, Gilenya® peut avoir un effet sur l'appareil cardiovasculaire avec une réduction de la fréquence cardiaque ainsi qu'un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire. C'est pourquoi une surveillance cardiaque doit être réalisée pendant 6h après la première administration de Gilenya®. Le fingolimod peut causer des œdèmes maculaires ainsi que des troubles hépatiques ; des examens ophtalmologiques et sanguins sont nécessaires après l'instauration du traitement.

Selon la revue prescrire, le Gilenya® n'apporte rien de nouveau : « compte tenu du gain modeste et mal étayé en termes d'efficacité par rapport à l'interféron beta et du profil d'effets indésirables déjà chargé du fingolimod, mieux vaut continuer à utiliser l'interféron beta en 1^{ère} ligne et réserver le fingolimod à des essais cliniques chez des patients soigneusement suivis. » La revue n'évoque cependant pas du tout l'avantage apporté par une forme orale par rapport à des formes injectables. Les médecins comme les patients sont plus enclins à utiliser les formes galéniques les moins invasives possible ⁽¹⁷⁾.

Les effets indésirables spécifiques du Gilenya® pourraient être responsables de la limitation de la pénétration du marché par la molécule de Novartis. Pour preuve, l'arrivée de Rebif® des laboratoires Merck & Co en 2000 avec une étude montrant la supériorité de 30% du produit par rapport à Avonex® ne lui a pas permis de prendre le leadership sur le marché. L'axe principal de communication est donc basé sur la tolérance et non sur l'efficacité comme c'est le cas pour les biothérapies en rhumatologie.

Toutefois, grâce à sa forme orale, Gilenya® possède le potentiel pour prendre le leadership sur ce marché de la SEP aux USA. La question est maintenant de savoir quels sont les concurrents qui seront le plus touchés par cette arrivée et ceux qui arriveront à contrecarrer la stratégie du produit.

Voici un état des lieux du marché de la SEP en 2009 aux USA :

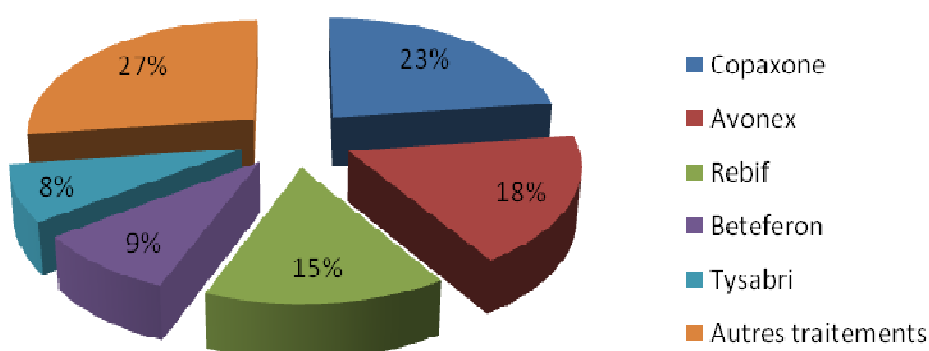


Figure 8 : diagramme représentant les parts de marché des différents traitements de la SEP aux USA en 2009 (Pharmactua, article du 17 novembre 2010)

L'arrivée de Gilenya® va donc perturber cet équilibre et bien que les chiffres, depuis le lancement, ne soient pas à disposition du grand public, différents cabinets d'études ont pu se prononcer sur le sujet. Les premières estimations prédisent que Gilenya® pourrait devenir le premier traitement de la SEP aux Etats Unis capturant 19 % de part de marché en valeur en 24 mois après une pénétration initiale du marché de 13 %. Selon une étude de marché réalisée aux Etats Unis par le cabinet Leerink Swann auprès de 43 neurologues, spécialistes de la SEP, Gilenya fera par sa forme orale perdre 25 à 30 % de la part de marché actuellement détenue par les traitements injectables (pharmactua, article du 17 novembre

2010). Un autre cabinet d'études, Impact RX, a publié un rapport en janvier 2011, soit 4 mois après le lancement aux USA. D'après ce dernier, le nouveau traitement oral a capturé 23% des nouvelles prescriptions des neurologues américains. Une très forte pénétration qui a permis de revoir à la hausse le potentiel de vente mondial du produit, passant de 2,5 milliards à environ 4 milliards de dollars. Les produits de Biogen (Avonex® et Tysabri®) semblent les plus touchés par l'arrivée de Gilenya® alors que Rebif® de Merck semble relativement épargné⁽¹⁸⁾.

Rebif® :

Comment un produit comme Rebif®, qui n'a pas su prendre le leadership, arrive à se maintenir sur le marché contrairement à ses concurrents ? Voyons les accroches marketing qui ont été développés par Merck pour limiter l'impact de l'arrivée de Gilenya® sur sa part de marché :

**Rebif: established, effective treatment for people with relapsing – remitting multiple sclerosis
Delivered through innovation to help address adherence⁽¹⁹⁾.**

La notion d'expérience :

Le premier mot de ce slogan est très fort : le fait que Rebif® soit un produit « established » signifie qu'il bénéficie d'un recul important et d'une expérience utile pour bien évaluer sa tolérance (et donc son rapport bénéfice/risque) contrairement à des produits plus récents comme Gilenya®.

La notion d'efficacité :

Même si ce n'est pas l'argument essentiel, le produit est souvent prescrit en raison de son efficacité dans une pathologie donnée. Elle est donc naturellement présente dans la publicité de Merck.

La notion d'innovation :

Ce message de mode d'administration innovant vise plutôt Avonex® et son injection intramusculaire. En effet, la réelle innovation sur le marché est l'arrivée d'une voie orale contrairement à tous les injectables du marché.

La notion d'adhésion:

L'adhésion implique à la fois l'observance du traitement et la persistance de celui-ci. L'observance thérapeutique peut être définie comme la capacité d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée. Un patient ne respectant pas à la lettre la prescription de son médecin est considéré comme non-observant. La persistance thérapeutique concerne principalement les traitements chroniques, elle peut être définie par la capacité d'une personne à rester motivé pour poursuivre son traitement dans le temps, pendant plusieurs mois ou années, selon la prescription de son médecin. Avec Rebif®, le laboratoire Merck essaye de transformer son mode d'administration contraignant en avantage pour garantir la bonne prise du traitement. Un traitement quotidien par voie orale peut facilement être oublié tandis qu'une injection est un acte plus complexe qui va nécessiter plus d'attention de la part du patient (et donc moins d'oubli). La combinaison de l'efficacité et de l'expérience du produit rassurent les praticiens qui ont l'habitude de prescrire Rebif®. Ils savent que le traitement a une bonne efficacité qui se maintient dans le temps. L'ancienneté du produit lui permet d'avoir des études à plus long terme que les nouveaux produits qui arrivent sur le marché. Ces données sont sources de motivation pour les patients pour les inciter à prendre leur traitement correctement et sur une durée maximale.

Les 4 notions présentes dans la publicité de Rebif® nous présentent un axe de communication à suivre pour limiter la pénétration d'un produit innovant.

Tysabri® :

Contrairement à Rebif®, Tysabri® subit de plein fouet la concurrence de Gilenya®. Voyons maintenant les axes de communications choisis par Biogen, au travers de ses slogans, pour parler de son produit :

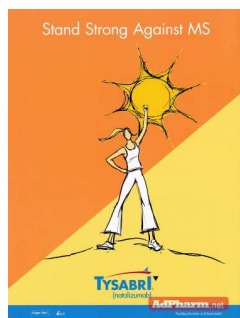
En 2009:

“A Multiple Sclerosis Treatment That's Different from the Others ⁽²⁰⁾.”

L'innovation Apple :

On retrouve dans le slogan la communication d'Apple (Think different) qui a particulièrement bien fonctionné dans le domaine de la téléphonie mobile et des tablettes tactiles, mais qui a été sanctionnée par la FDA pour violation des règles en matière de publicité pharmaceutique.

En 2011:



« Stand Strong Against MS »

La notion d'efficacité:

Seule accroche de la publicité Tysabri®, l'efficacité ressort donc très clairement dans un marché qui n'est pas principalement orienté vers l'efficacité. Là où Rebif® a réussi à faire passer différents messages contre ses principaux concurrents, l'anticorps de Biogen ne s'est concentré que sur un seul point fort. Après 5 ans de mise sur le marché, on aurait pu s'attendre à un message d'expérience ou de tolérance. Selon le Docteur Gérard BESSON, chef du pôle neurologie au CHU de Grenoble, ce produit, bien qu'avec une administration par voie intraveineuse et donc particulièrement contraignant pour le patient, bénéficie d'un bon profil de tolérance par rapport à ses principaux concurrents. De plus, le suivi des patients une fois par mois permet de s'assurer de la bonne prise du traitement. Il n'est pas rare que les patients, sentant leurs poussées diminuées, arrêtent progressivement leur traitement sans avis médical. L'hôpital de Grenoble traite environ une vingtaine de patient par semaine avec du Tysabri®. Les traitements ambulatoires en rhumatologie ont parfois ce genre d'objection en matière d'observance.

Tysabri®, contrairement à Rebif®, n’a pas réussi à communiquer sur les principaux messages clés qui font de lui un traitement de choix dans la SEP. Bien qu’il faille veiller à ne pas diluer son message avec de trop nombreuses accroches sur des sujets variés, il faut tout de même plus d’un message pour faire la différence sur un marché encombré.

III. Rhumatologie : le marché des rhumatismes inflammatoires chroniques

A. Historique du marché des biothérapies

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, il faut distinguer les traitements généraux des traitements locaux (chirurgie, infiltration). Ils sont tous deux indispensables au contrôle de ces pathologies. Les médicaments utilisés comprennent des traitements agissant sur la douleur (symptomatique) tels que : antidouleurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticoïdes et les traitements dits de fond qui ont pour but de freiner, de ralentir l'évolution de la maladie. Tous ces traitements sont souvent combinés et modifiés dans le temps ⁽²¹⁾. Ce travail s'intéresse avant tout au marché des biothérapies et donc, seuls les traitements de fond de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et de la Spondylarthrite Ankylosante (SA) seront détaillés.

Dans la PR, le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) ⁽²²⁾. C'est une molécule apparue en 1962 et qui est utilisée en dermatologie et dans certaines maladies auto-immunes comme la PR. En cas de contre-indication, le léflunomide et la sulfasalazine peuvent être utilisés. Les biothérapies sont également des traitements de fond et il convient de distinguer un mode d'action particulier : les anti-TNF α . Les biothérapies n'ayant pas ce mode d'action seront classées comme « autres biothérapies ». Ces molécules sont souvent utilisées en cas d'échec du traitement de fond de référence ou lorsque la maladie est particulièrement sévère et active ⁽²²⁾. C'est en janvier 2000 que le premier anti-TNF α , l'infliximab (Rémicade®) a été commercialisé. Il est administré en intraveineux à l'hôpital. Cette molécule fut suivie de près par l'éta nercept (Enbrel®) en 2000 également, et par l'adalimumab (Humira®) en 2003. Ces 2 nouvelles thérapies présentent l'avantage d'être administrées par voie sous-cutanée, au domicile du patient, soit par une infirmière soit par le patient lui-même après une formation à la technique d'injection. Ces 3 anti-TNF α sont rapidement devenus des traitements biologiques de référence dans la PR. D'autres modes d'action ont été explorés par la suite avec une activité au niveau cellulaire par exemple, l'arrivée du rituximab (Mabthera®) en 2006 et de l'abatcept (Orencia®) en 2007 en sont la

preuve. Plus récemment, le tocilizumab (RoActemra®), un anti-IL6 par voie intraveineuse, est arrivé sur le marché en décembre 2009. Le certolizumab pegol (Cimzia®), un nouvel anti-TNFα, est quant à lui arrivé en septembre 2010. En août 2012, le golimumab (Simponi®), un autre anti-TNFα, a obtenu le remboursement en France sur les 3 pathologies (PR, SA et RPso). A plus long terme, les inhibiteurs de la voie des JAK3 vont voir le jour. Contrairement à tous les produits biologiques sur le marché, ces molécules seront administrées par voie orale.

Le marché de la PR regroupe un grand nombre de traitements de fond dont les médicaments dits biologiques. Les anti-TNFα sont les chefs de file de ces nouveaux traitements. Après avoir exploré d'autres cibles thérapeutiques (lymphocytes, autre cytokine), on observe un retour à la classe de référence puisque les produits les plus récents sont à nouveau des anti-TNFα. Les perspectives d'avenir de ce marché sont représentées par des molécules en comprimé, plus simple d'utilisation.

Le schéma ci-après reprend la chronologie des autorisations de mise sur le marché des traitements de fond en PR (ainsi que leur mode d'administration) depuis le début des années 2000 :

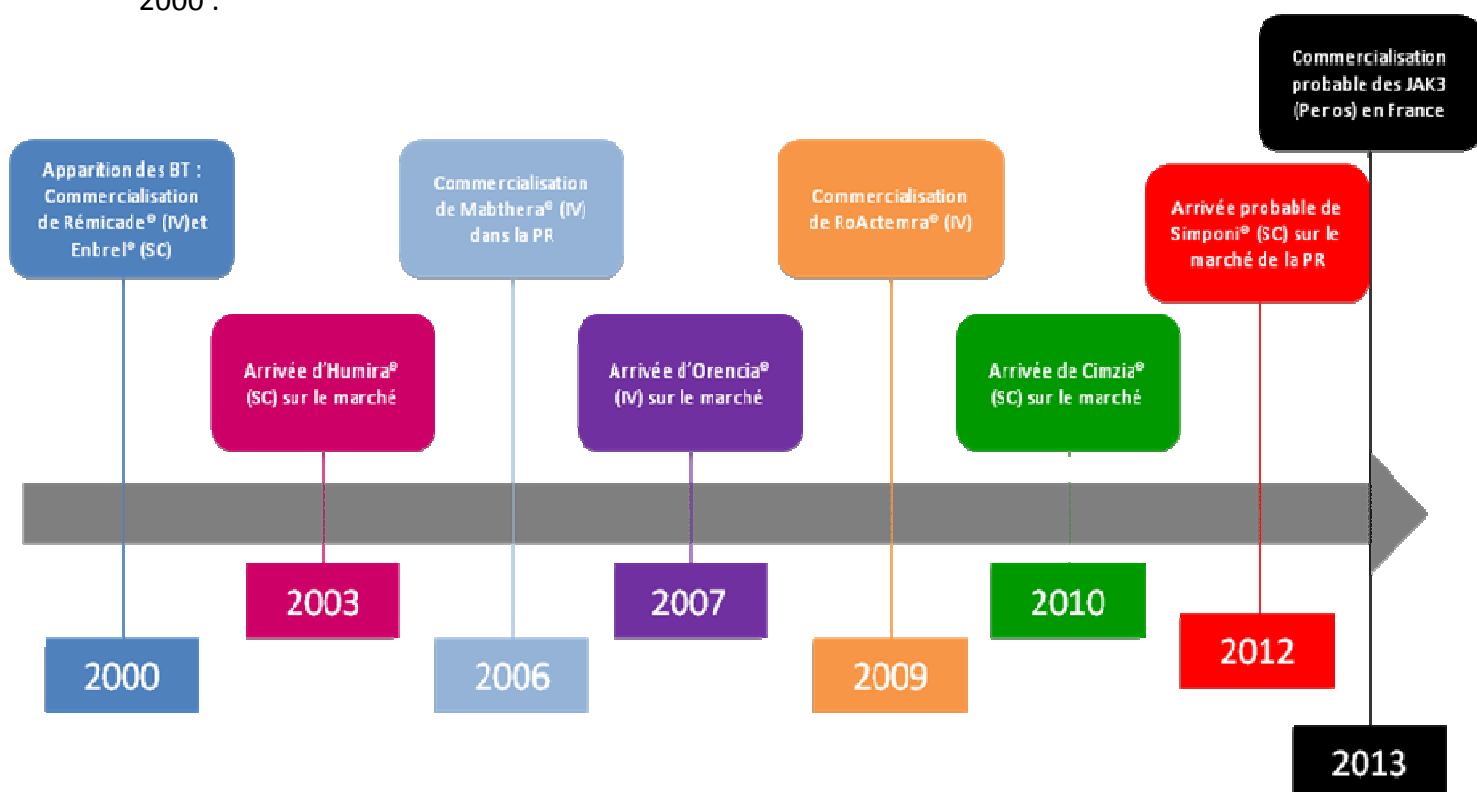


Figure 9 : schéma représentant les AMM des traitements de fond en PR

Dans la Spondylarthrite Ankylosante (SA), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent le traitement de fond de référence. Certains biologiques (infiximab, étanercept et adalimumab) ont obtenu leur AMM dans cette indication. Le marché est ici bien moins encombré.

Les biothérapies sont des traitements efficaces dans les rhumatismes inflammatoires chroniques mais ces molécules ont malheureusement de nombreux effets indésirables et un coût particulièrement élevé. Pour ces raisons, elles sont principalement prescrites en cas d'échec aux traitements conventionnels et ce, quel que soit le rhumatisme inflammatoire.

La hiérarchie au sein des biothérapies n'est pas précisément établie. Les recommandations européennes de l'EULAR préconisent l'utilisation des anti-TNF α comme premier traitement biologique grâce, notamment, à leur expérience dans ces pathologies ⁽²³⁾. En cas d'échec d'un anti-TNF α , il n'y a pas de conduite à tenir sur l'utilisation d'un autre anti-TNF α ou d'une autre classe thérapeutique. A l'heure actuelle, les anti-TNF α ont donc l'avantage sur le marché, mais le marketing et l'ensemble de la communication vont jouer un rôle majeur quant au choix du traitement de seconde intention après échec d'un traitement conventionnel.

B. Les acteurs du marché en 2011

1) Dans la Polyarthrite Rhumatoïde

a. Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées. C'est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent ⁽²⁴⁾. Cette maladie touche principalement les femmes (ratio : 3/1), vers l'âge de 45 ans ⁽²⁵⁾. Elle est caractérisée par une polyarthrite symétrique distale touchant principalement mains, pieds et poignets avec atteinte des articulations et des gaines tendineuses. Elle traduit une prolifération synoviale (pannus rhumatoïde) conduisant à des destructions articulaires.

La maladie provoque diverses perturbations au niveau clinique, biologique, radiologique et fonctionnel.



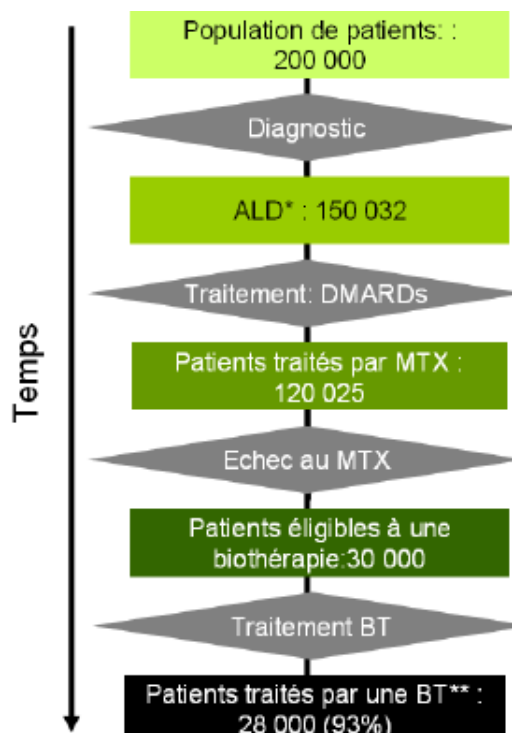
Figure 10 : lésions cliniques et radiologiques chez des patients atteints de PR sévère non traités

b. Epidémiologie

En 2009, environ 200 000 patients sont atteints de PR. La maladie est à l'origine d'un handicap sévère pour les patients. Ainsi, environ 150 000 patients bénéficient d'une prise en charge à 100% par la sécurité sociale, en étant classés en Affection Longue Durée (ALD). Parmi ces patients, environ 30 000 sont éligibles à une biothérapie (BT).

Ces biothérapies, médicaments qui ralentissent voire arrêtent la progression radiologique des malades, ont révolutionnées la prise en charge de ces patients.

L'environnement est particulièrement concurrentiel pour le marché de la polyarthrite rhumatoïde, c'est bientôt huit biothérapies qui se disputeront ce marché, qui représente seulement 30 000 patients en 2009 :



Souce: dossier de transparence, données A+A

* Assurance maladie

** Nb moyen de patients Mai 2009

Figure 11 : données épidémiologiques du marché de la PR

c. Physiopathologie de la PR

La PR est un processus inflammatoire chronique et destructeur orchestré par des cytokines pro-inflammatoires dont le $\text{TNF}\alpha$ ⁽²⁶⁾.

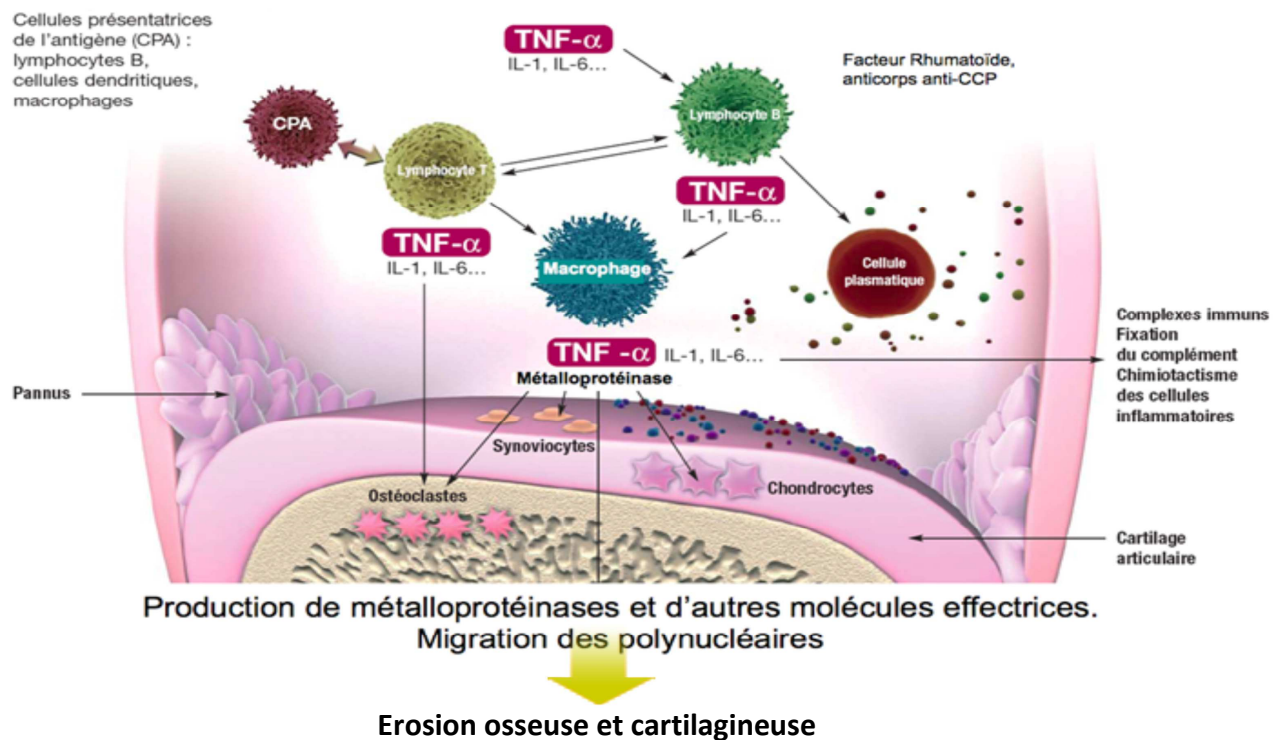


Figure 12 : représentation schématique de la physiopathologie de la PR

La PR est une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs à la fois hormonaux, génétiques, environnementaux et immunologiques qui contribuent au développement d'une inflammation chronique de la membrane synoviale. Les mécanismes immunopathologiques sont complexes et font intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs *toll like*, cytokines, complément), mais aussi l'immunité acquise avec comme principaux acteurs les cellules présentant l'antigène, les lymphocytes T et B. De façon schématique, l'immunopathologie de la PR peut être divisée en trois phases distinctes : une phase de déclenchement impliquant surtout l'immunité innée ; une phase d'inflammation de la membrane synoviale impliquant plutôt l'immunité acquise ; une phase de destruction articulaire secondaire à l'action de cytokines (*tumor necrosis factor* α ($\text{TNF}\alpha$), interleukine 1b, métalloprotéinases, RANKL) mais aussi à la prolifération pseudotumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose ⁽²⁷⁾.

d. Signes cliniques de la PR (28)

La PR est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des dommages progressifs des membranes synoviales articulaires et des manifestations extra-articulaires variables. Les tendinites et bursites sont fréquentes, et souvent dominantes au début de la maladie. La PR est caractéristique d'une maladie érosive symétrique.

La PR peut affecter n'importe quelles articulations, mais ce sont surtout les métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales et les métatarso-phalangiennes qui sont touchées, tout comme les poignets et genoux. Il est rare que les inter-phalangiennes distales, les sacro-iliaques ou la colonne lombaire soient touchées.

Les manifestations articulaires et péri-articulaires incluent des gonflements articulaires et une sensibilité à la palpation, avec des raideurs matinales. Les articulations touchées peuvent entraîner de sévères troubles du mouvement.

La présentation clinique de la PR varie, mais un début insidieux avec des gonflements symétriques des petites articulations est le plus évocateur. Cependant, dans environ 25% des cas, le début est aigu ou subaigu.

La synovite impliquant les métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales et les poignets causent un gonflement sensible à la palpation caractéristique ainsi que des troubles du mouvement important et aucune preuve de destruction articulaire à la radio.

Les aspects cliniques de la synovite sont particulièrement présents le matin. La raideur matinale au niveau et autour des articulations, durant au moins 1h avant amélioration maximale, est un signe typique de la PR. C'est un signe subjectif, le patient a donc besoin d'être informé pour faire la différence avec la douleur. La raideur matinale est liée à l'activité de la maladie. L'atteinte des mains est la manifestation précoce typique de la PR.

Fatigue, fièvre, perte de poids et malaise sont des symptômes fréquents qui peuvent être associés à des manifestations extra-articulaires telles que nodules rhumatoïdes, vascularite ou atteintes viscérales. Le taux de CRP est strictement corrélé à l'évaluation clinique et aux changements radiographiques.

Résumé des recommandations en termes de traitement dans la Polyarthrite Rhumatoïde :
 Pour comprendre ce marché, il est important de replacer la place de chacune des biothérapies dans l'algorithme de traitement recommandé par la HAS dans la Polyarthrite Rhumatoïde :

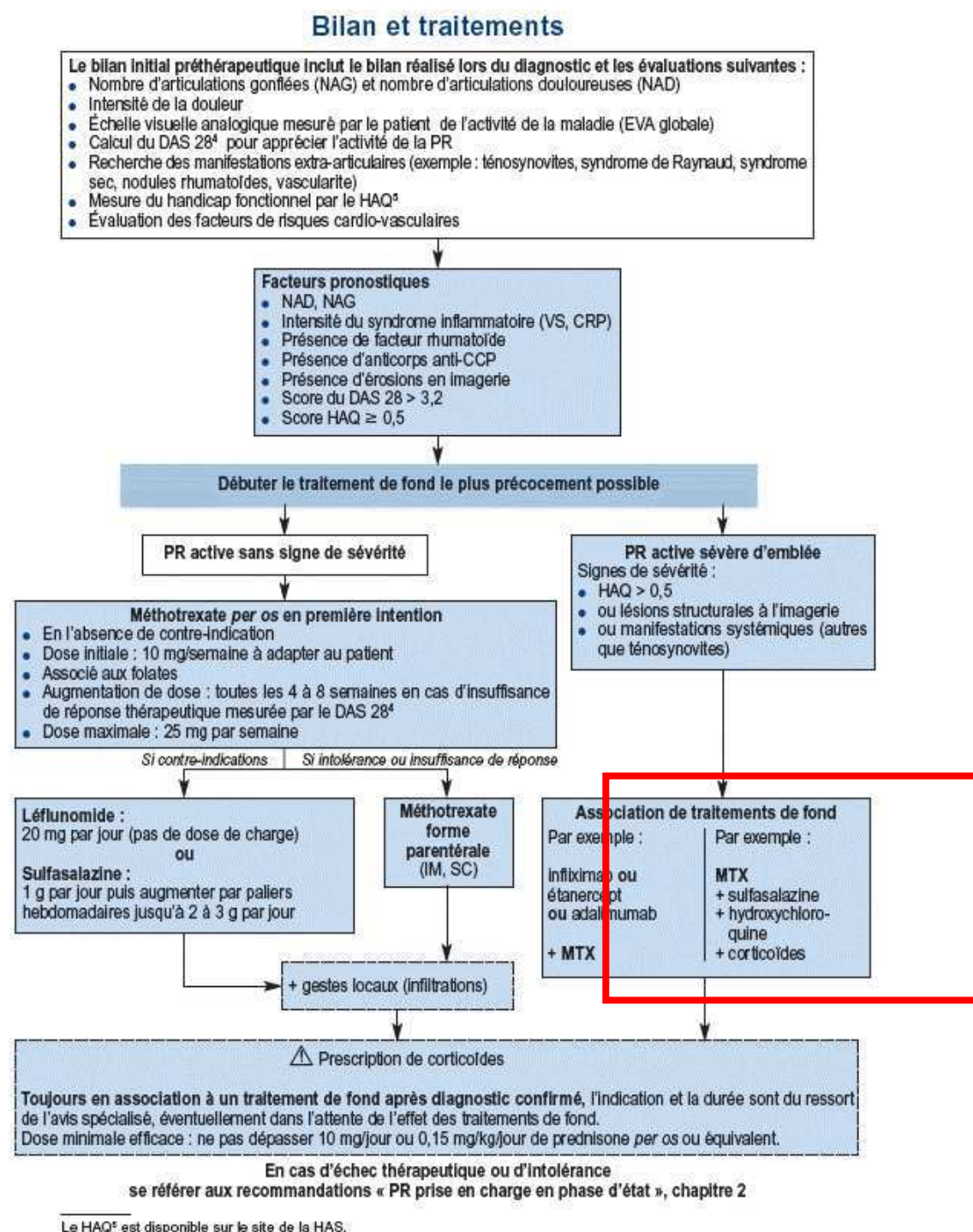


Figure 13 : algorithme de stratégie de traitements actuels dans la Polyarthrite Rhumatoïde ⁽²⁹⁾

Sur cet algorithme, on constate rapidement que les biothérapies ne font pas partie des traitements de 1^{ère} intention, sauf en cas de PR sévère d'emblée avec un HAQ > 0,5 (questionnaire sur la qualité de vie) ou des lésions structurales à l'imagerie. Il est toutefois intéressant de constater que seuls les anti-TNF sont recommandés en 1^{ère} utilisation de traitements biologiques, donc Mabthera® et Oencia® arrivent en cas d'échec aux anti-TNF. Même si ces données datent de 2008, date à laquelle RoActemra® n'était pas encore sur le marché, les recommandations européennes de l'EULAR de 2010 confirment cet algorithme de prise en charge.

Il semble pertinent de faire un tour d'horizon des différents concurrents sur ce marché au nombre très limité de patients.

e. Les concurrents en PR

Enbrel® (étanercept)

L'étanercept, commercialisé par Wyeth (laboratoire appartenant désormais à Pfizer) est le leader du marché des biothérapies dans la PR. Enbrel® a été la première biothérapie sous-cutanée, et reste aujourd'hui encore le seul récepteur soluble anti-TNFα entièrement humain.

Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. Etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Etanercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur nécrosant des tumeurs (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnières CH2 et CH3, mais pas la région CH1 de l'IgG1. Etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de $1,7 \times 10^6$ unités/mg⁽³⁰⁾.

Ce produit est donc un récepteur antagoniste du TNFα qui va entrer en compétition avec le récepteur humain. Son affinité pour le TNFα soluble est supérieure à celle du récepteur humain, ce qui lui permet d'inhiber le signal induit par le TNFα. A noter : il existe 2 formes de TNFα : le TNFα soluble et le TNFα membranaire. La forme membranaire n'est que peu

affectée par ce mode d'action, contrairement aux anticorps monoclonaux, ce qui pourrait expliquer son inefficacité dans la maladie de Crohn.

Son mode d'action peut être représenté par le schéma ci-dessous ⁽³¹⁾ :

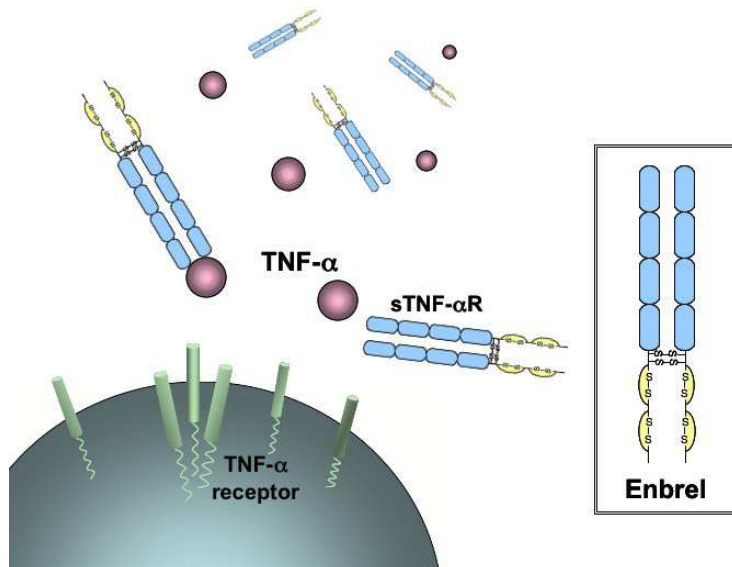


Figure 14 : représentation schématique du mode d'action de l'éta nercept.

Il possède la force incontestable, outre ses résultats d'efficacité clinique et radiologique, d'avoir une image rassurante auprès des médecins. En effet, avec une communication axée sur sa demi-vie courte, Enbrel® a réussi à avoir une image de bonne tolérance qui, face à des médecins encore anxieux à prescrire des biothérapies ou devant gérer des profils à risques, rassure. Cette image peut être réconfortante et les inciter à prescrire l'éta nercept en première ligne de biothérapie.

L'éta nercept est aujourd'hui disponible en seringue pré-remplie pour injection sous-cutanée aux dosages de 25 et 50 mg, et également en stylo auto-injecteur Myclic™ depuis janvier 2010. Ce stylo est venu directement concurrencer le stylo Humira®, seul stylo jusqu'alors sur le marché. Un des seuls inconvénients reste son injection toutes les semaines, contrairement aux autres biothérapies dont les posologies sont d'une fois toutes les deux semaines (Humira®), tous les mois (Tocilizumab), et même toutes les 8 semaines pour Rémicade® (après son schéma d'induction). Cette fréquence d'injection élevée est la résultante d'une demi-vie courte du produit, environ 70h. L'éta nercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique.

Humira® (adalimumab)

Humira® est un anticorps anti-TNF α , 100% humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Ses résultats d'efficacité clinique et radiologique lui offrent une indication en PR sévère d'emblée, en PR modérée à sévère en échec de méthotrexate, et également en échec d'anti-TNF α . Il a obtenu son AMM en 2000 et est aujourd'hui le biologique en injection sous-cutanée avec le plus large spectre d'indications (en PR, SA, rhumatisme psoriasique, arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, psoriasis, maladie de Crohn).

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF α dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF α p55 et p75 situés à la surface cellulaire. L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes.

Son mode d'action peut être représenté par ce schéma :

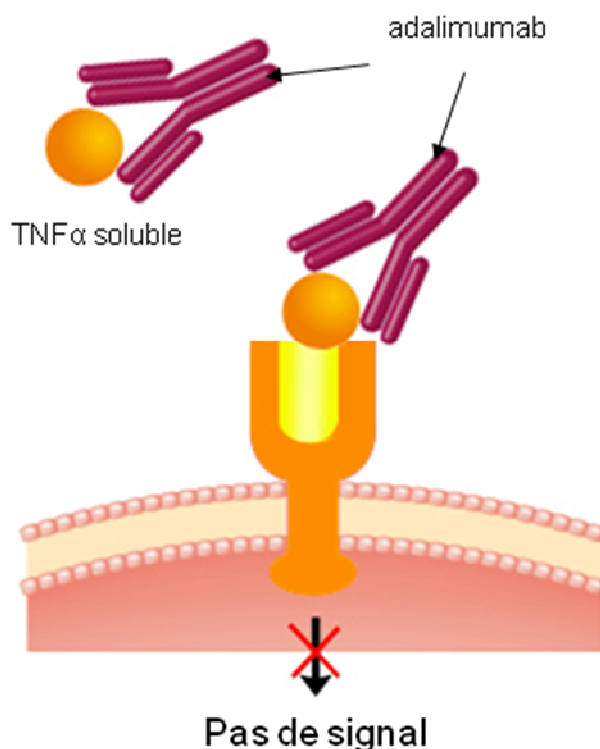


Figure 15 : schéma du mode d'action de l'adalimumab.

Contrairement à Enbrel®, la demi-vie du produit est beaucoup plus longue, environ 2 semaines, ce qui permet à Humira® d'avoir une posologie d'une injection tous les 14 jours en rhumatologie.

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 40 mg, l'absorption et la distribution de l'adalimumab sont lentes, le pic de concentration sérique est atteint 5 jours environ après l'administration.

Le recul, l'absence d'immunogénicité du fait de la forme entièrement humaine ainsi que le large spectre d'indications rassurent les médecins dans leur prescription. Aujourd'hui, Humira® doit cependant se battre contre Enbrel®, et ce particulièrement sur le versant de la tolérance. L'étanercept a en effet réussi à véhiculer une image de meilleure tolérance que la classe des anticorps anti-TNFα. Cependant, son efficacité clinique, radiologique, fonctionnelle et à long terme permettent à Humira® de s'imposer en 1^{ère} ligne de biothérapies. Le produit vient donc challenger la 1^{ère} place sur cette 1^{ère} ligne de biothérapies.

Ce produit existe en seringue pré-remplie ainsi qu'en stylo pré-rempli, pour une injection sous-cutanée toutes les deux semaines dans la PR.

Les données de tolérance sont à l'heure actuelle encore divergentes sur le sujet, mais enbrel® a utilisé les données d'un observatoire français appelé RATIO ⁽³²⁾ pour implanter son image de bonne tolérance. Cet observatoire, contrairement aux registres Suisse et Danois ainsi qu'à certaines méta-analyses ⁽³³⁾, précisent que le récepteur soluble entraîne moins de tuberculose que les anticorps monoclonaux comme Humira® et Rémicade®.

Le TNFα membranaire est présent dans la formation des granulomes et assure sa stabilité. Or, les anticorps monoclonaux, plus efficaces contre le TNFα membranaire que le récepteur, libèreraient plus facilement les bacilles de Koch :

Toutefois, grâce aux nombreuses précautions prises avant l'instauration d'un traitement anti-TNFα, les cas de tuberculoses sont devenus extrêmement rares aujourd'hui.

Rémicade® (infliximab)

L'infliximab a eu l'AMM en PR en l'an 2000. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant. Après reconstitution chaque ml contient 10 mg d'infliximab. La réparation de cet

anticorps est : 70% humain et 30% murin. Ce produit est maintenant très bien connu du corps hospitalier étant donné son mode d'injection en ambulatoire à l'hôpital. Les patients viennent une demi-journée tous les mois environ pour recevoir leur perfusion de 2h (et il faut une surveillance post-perfusion). Ce mode d'administration rassure parfois le médecin en termes de suivi des patients et d'observance du traitement. De plus, il permet une flexibilité des dosages. Cependant l'intraveineux n'est pas un mode d'injection adapté aux rhumatologues de ville qui préfèrent des modes d'administration en sous-cutané. Les patients, quant à eux, peuvent avoir tendance à trouver ce type de mode d'administration contraignant. D'autre part, l'immunogénicité de la forme chimérique peut être un frein face aux molécules entièrement d'origine humaine. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de ces doses était comprise entre 8 et 9,5 jours. Chez la plupart des patients, l'infliximab pouvait être détecté dans le sérum pendant au moins 8 semaines après la dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les 8 semaines pour la PR. Son mode d'action, similaire à celui d'Humira®, peut être représenté par le schéma suivant ⁽³⁴⁾ :

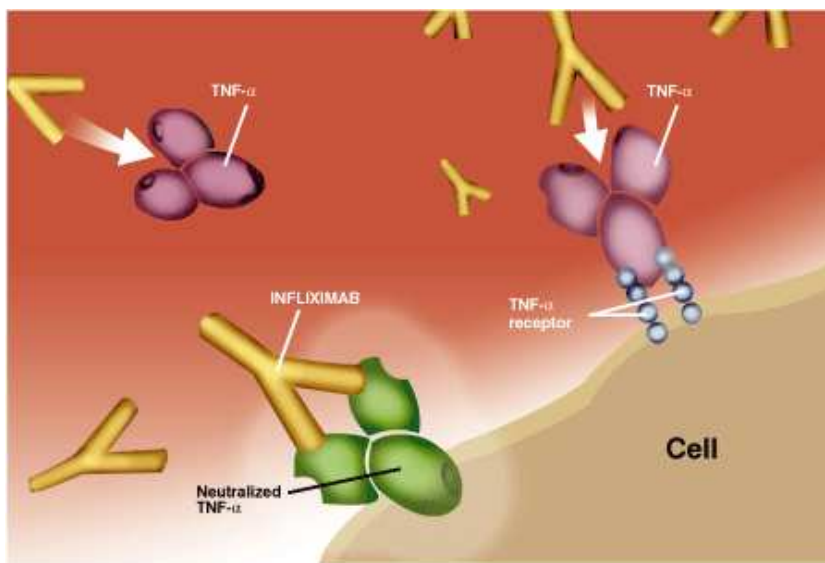


Figure 16 : Schéma du mode d'action de l'infliximab

RoActemra® (tocilizumab)

RoActemra® est un des derniers produits arrivé sur le marché. Il a obtenu le remboursement pour la PR en janvier 2010. Le Tocilizumab, est un anticorps monoclonal humanisé (95% d'origine humaine et 5% d'origine murine), qui possède un mode d'action tout à fait innovant. Il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R). Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal

medié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Son mode d'action peut être représenté par le schéma ci-dessous ^(35,36) :

ACTEMRA/RoACTEMRA inhibits IL-6-mediated signalling

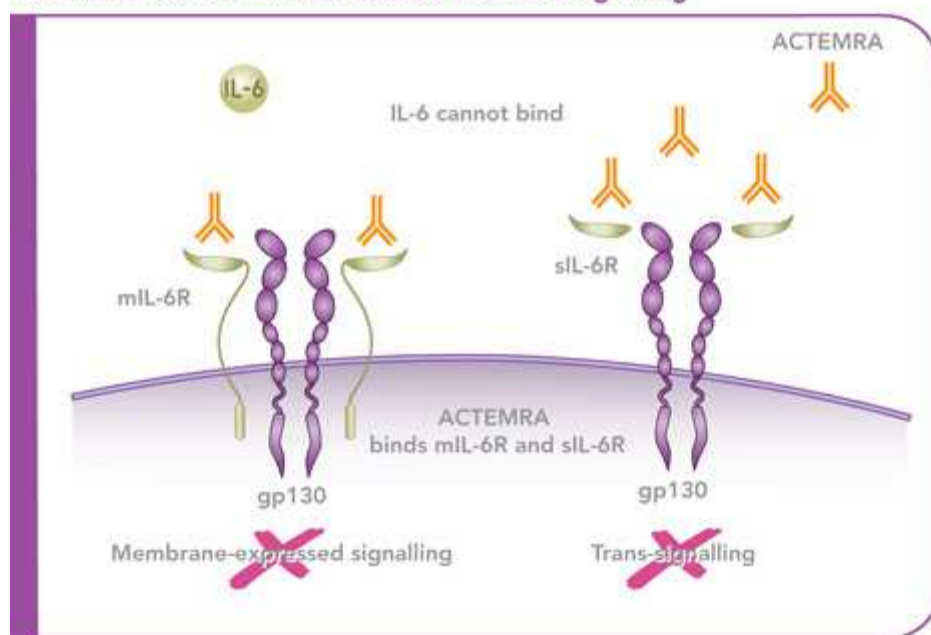


Figure 17 : Schéma du mode d'action du tocilizumab.

Il bénéficie d'une faible fréquence d'injection (une fois par mois), d'une action rapide et d'une efficacité en monothérapie. En effet, c'est la seule biothérapie à avoir démontré une supériorité d'efficacité en monothérapie *versus* méthotrexate qui est le traitement de fond le plus utilisé dans la PR.

La demi-vie ($t_{1/2}$) de tocilizumab est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 14 à 8 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Cependant, il n'existe encore que trop peu de recul en pratique avec cette biothérapie, et son profil de tolérance semble inquiétant du fait d'une augmentation du cholestérol, des

transaminases, et surtout du fait de cas de perforations digestives et des quinze cas de décès en début de développement. Il n'est indiqué aujourd'hui qu'en PR contrairement aux autres anti-TNF α cités précédemment qui ont également une indication en SA. Les résultats d'une étude menée par Roche n'ont pas été concluants dans cette pathologie.

Mabthera[®] (rituximab)

L'indication principale de ce produit se trouve en oncologie, dans les cas de lymphomes non-hodgkinien et leucémies lymphoïdes chroniques. Plus récemment, une étude pivot a démontré l'efficacité de Mabthera[®] dans la PR en échec à au moins un anti-TNF α . Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique ciblant les lymphocytes B CD20 positifs, commercialisé depuis 2006 par Roche (qui commercialise également RoActemra[®]).

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non-hodgkiniens.

Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc γ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose.

Son mode d'action peut être représenté par le schéma suivant :

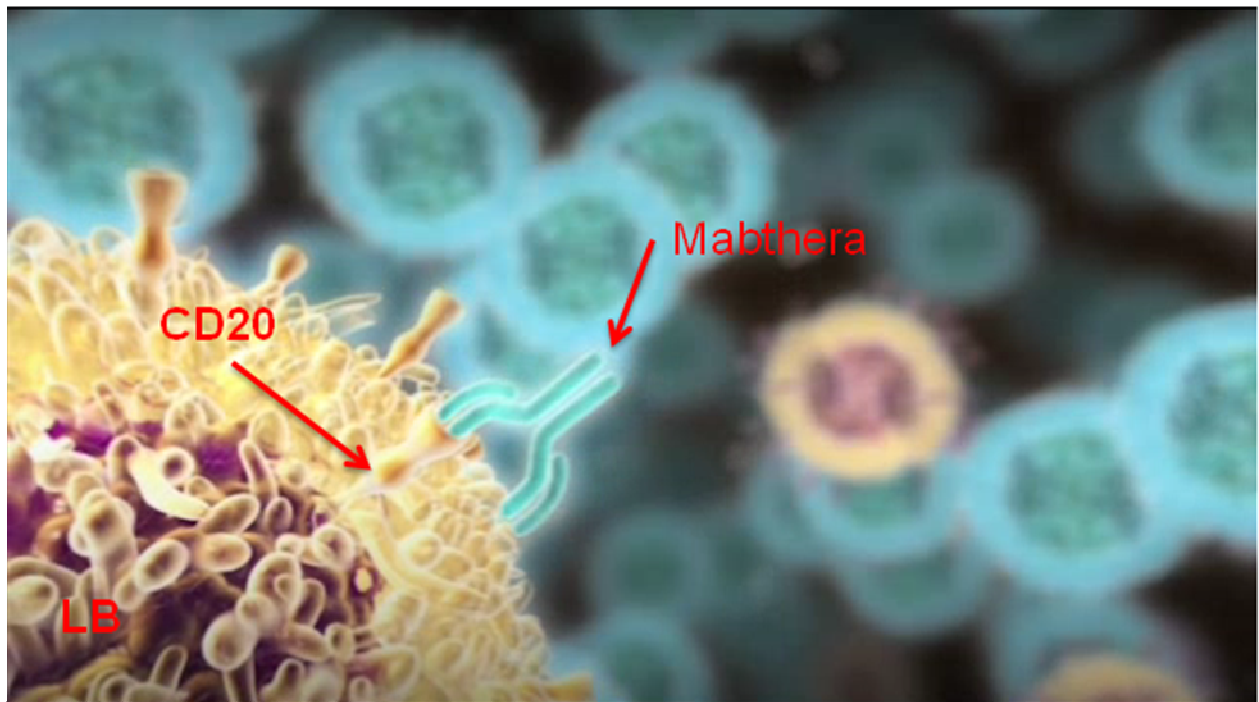


Figure 18 : Schéma du mode d'action du rituximab.

Il présente le grand avantage d'avoir une posologie de 2 injections intraveineuses, à 15 jours d'intervalle, tous les 6 mois seulement. Après deux perfusions I.V. de 1000 mg de MabThera effectuées à 14 jours d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne était de 20,8 jours

Cependant, ces injections durent 3 à 4 heures, et ce traitement reste immunogène du fait qu'il s'agit d'un anticorps chimérique et non 100% humain. De plus, le manque de données à long terme et l'absence de données radiographiques solides bloquent l'accès de ce produit à la 1^{ère} ligne de biothérapies.

Cimzia® (certolizumab pegol)

Cimzia® est le dernier arrivé sur le marché puisqu'il a été lancé en septembre 2010 par les Laboratoires UCB. Il possède un fragment d'anticorps pégylé humanisé ciblant le TNF alpha. Il a été montré que Cimzia® neutralise le TNF α humain membranaire et soluble de manière dose-dépendante. L'incubation de monocytes humains avec Cimzia® a entraîné une inhibition dose-dépendante de la production de TNF α induit par les lipopolysaccharides (LPS) et d'IL1 β .

Cimzia® ne contient pas la région du fragment cristallisable (Fc), normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, *in vitro*, ni

apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles.

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose. Après administration sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales de principe actif sont atteintes entre 54 et 171 heures après l'injection. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées.

La pégylation constitue son véritable caractère différenciant par rapport aux autres anti-TNF α , elle lui permet de ne pas passer la barrière placentaire avec une indication potentielle chez la femme enceinte. Cela ne fait cependant pas parti de ses indications et ses mentions légales précisent qu'il n'est pas conseillé chez la femme enceinte. La pégylation présente un autre avantage, elle lui permet d'avoir moins de réactions douloureuses au point d'injection, effet indésirable fréquent avec toutes les biothérapies en sous-cutanées.

Il présente par ailleurs une rapidité d'action avec une réponse ACR20 dès la 1^{ère} semaine, ainsi qu'une fréquence d'injection faible (une fois toutes les 2 semaines comme Humira®). Son schéma d'induction avec des dosages différents rend néanmoins son initiation un peu compliquée (400 mg aux semaines 0, 2, 4 puis 200 mg toutes les deux semaines).

Le certolizumab est indiqué dans la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate, est inadéquate. Cimzia® peut également être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. Il a reçu un avis positif du CHMP en Juin 2009 et a été lancé en France fin août 2010. Il n'a pas aujourd'hui d'indication dans la PR sévère d'emblée ni en *switch* d'anti-TNF α .

Son immunogénicité et son manque de recul concernant la tolérance comme pour toutes les nouvelles biothérapies peuvent constituer un frein à sa pénétration du marché.

A noter : Cimzia® ne se lie pas ou peu au TNF α membranaire ce qui pourrait expliquer son échec lors de la tentative d'obtention de l'indication dans la maladie de Crohn. Malgré le refus des autorités Européenne dans cette indication, il est commercialisé pour cette pathologie aux USA.

Orencia® (abatacept)

Orencia® est disponible depuis juillet 2007, il s'agit du deuxième récepteur du marché, mais contrairement à Enbrel®, il est humanisé et cible les lymphocytes T.

Il est indiqué dans le traitement de la PR en échec d'antiTNF mais également dans le traitement de la PR modérée à sévère en échec de méthotrexate. Son utilisation en association avec les anti-TNF α n'est pas recommandée.

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). L'abatacept est produit par la technologie de l'ADN recombinant et est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

L'abatacept module sélectivement un signal clé de co-stimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. L'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrices de l'antigène: la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T, le TCR (1er signal) et un second signal de co-stimulation. L'une des principales voies de co-stimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T (2ème signal). L'abatacept inhibe sélectivement cette voie de co-stimulation en se liant spécifiquement à CD80 et CD86. Les études indiquent que les réponses médiées par les lymphocytes T naïfs sont plus affectées par l'abatacept que celles des lymphocytes T mémoires. L'abatacept diminue la production antigène spécifique du TNF α , de l'interféron γ et de l'interleukine2 par les lymphocytes T.

Son mode d'action peut être représenté par le schéma suivant :

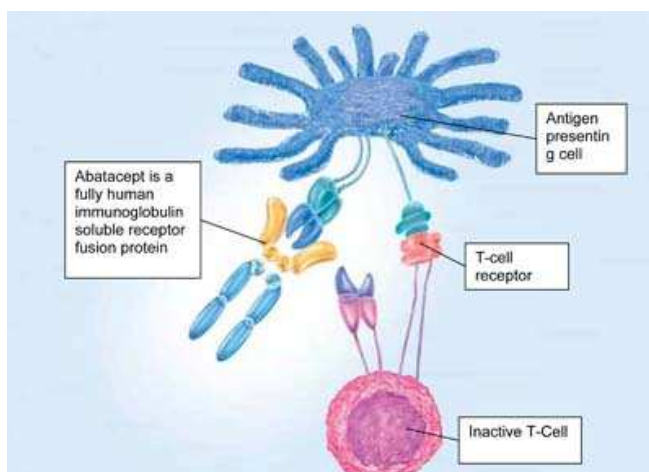


Figure 19 : schéma du mode d'action de l'abatacept.

A 10 mg/kg, la demi-vie terminale moyenne était de 13,1 jours, allant de 8 à 25 jours.

Aucune accumulation systémique de l'abatacept n'a été observée après un traitement continu à des doses mensuelles de 10 mg/kg chez des patients atteints de PR.

Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que la clairance de l'abatacept a tendance à augmenter en fonction du poids corporel. L'âge et le sexe (redressés en fonction du poids corporel) n'ont pas affecté la clairance. Le méthotrexate, les AINS, les corticoïdes et les inhibiteurs du TNF ne modifient pas la clairance d'abatacept. Aucune étude n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'abatacept.

L'abatacept est administré en perfusion de 30 minutes, après la première perfusion, il doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines. En raison du risque de choc anaphylactique une infirmière doit être présente, c'est pourquoi la Commission de la Transparence a considéré que les conditions optimales permettant l'administration en ville d'Orencia® ne sont actuellement pas réunies. C'est pour cette raison que le produit ne peut être administré aujourd'hui qu'à l'hôpital.

Simponi® (golimumab)

Simponi se présente comme l'équivalent d'Humira®, anticorps anti-TNFα, entièrement humain. Il possède toutes les études nécessaires pour être indiqué à la fois en PR sévère d'emblée, en échec de méthotrexate et également en échec d'anti-TNFα. Suite à la parution au journal officiel du 09 août 2012 des arrêtés d'inscription de la spécialité SIMPONI 50 mg (Golimumab) des laboratoires MSD France sur les listes des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et remboursables aux assurés sociaux. Cette parution au journal officiel fait suite à l'avis rendu par la commission de transparence le 01 février 2012 octroyant un SMR important à la spécialité SIMPONI 50 mg et un ASMR de niveau V par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante ⁽³⁷⁾.

Il possède l'avantage d'être administrable en intraveineux (IV) ou en sous-cutané (SC) ce qui confère au praticien le choix de la voie d'administration. Cependant Simponi n'a pas l'indication en monothérapie, et doit de fait être prescrit avec du méthotrexate. En effet, ses études cliniques montrent qu'il ne fait pas mieux que le méthotrexate seul (Go-Forward

study, étude de phase III). Ici non plus, nous n'avons pas de données, radiographiques entre autre, à long terme.

La spécialité SIMPONI 50 mg est un médicament d'exception disponible en ville et à l'hôpital; Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne ;

Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, en association avec le méthotrexate, en deuxième intention c'est-à-dire chez les patients ayant eu un échec à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) dont le méthotrexate ;
- le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, seul ou en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate ;
- le traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Le taux de remboursement par l'assurance maladie est de 65% sauf si la prescription de SIMPONI 50 mg entre dans le cadre d'une Affection de Longue Durée pour laquelle la prise en charge par l'assurance maladie est de 100%.

Le prix public TTC de la spécialité SIMPONI 50 mg est de 937,23 € pour la solution injectable en seringue préremplie (B/1) ou la solution injectable en stylo prérempli (B/1)

Golimumab est un anticorps monoclonal humain qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- α humain, ce qui empêche la liaison du TNF- α à ses récepteurs.

Il a été montré que la liaison du TNF humain au golimumab neutralisait l'expression à la surface des cellules, induite par le TNF- α , des molécules d'adhésion sélectine E, des molécules d'adhérence des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) par les cellules endothéliales humaines. *In vitro*, la sécrétion induite par le TNF d'interleukine (IL-6), IL-8 et du facteur de croissance GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) par les cellules endothéliales humaines était également inhibée par le golimumab. Une amélioration des taux de protéine C-réactive (CRP) a été observée comparativement aux groupes placebo et le traitement par Simponi a

permis d'obtenir des réductions significatives des taux sériques d'IL-6, d'ICAM-1, de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par rapport au traitement de référence. De plus, les taux de TNF α ont été réduits chez les patients atteints de PR et de SA.

À la suite d'une administration unique par voie sous-cutanée de golimumab à des sujets sains ou des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum (Tmax) variait de 2 à 6 jours.

La demi-vie terminale était estimée à environ 12,3 jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP ou de SA.

Il est possible de représenter l'ensemble des modes d'actions des différents traitements biologiques dans la PR⁽³⁸⁾, comme en témoigne le schéma ci-après:

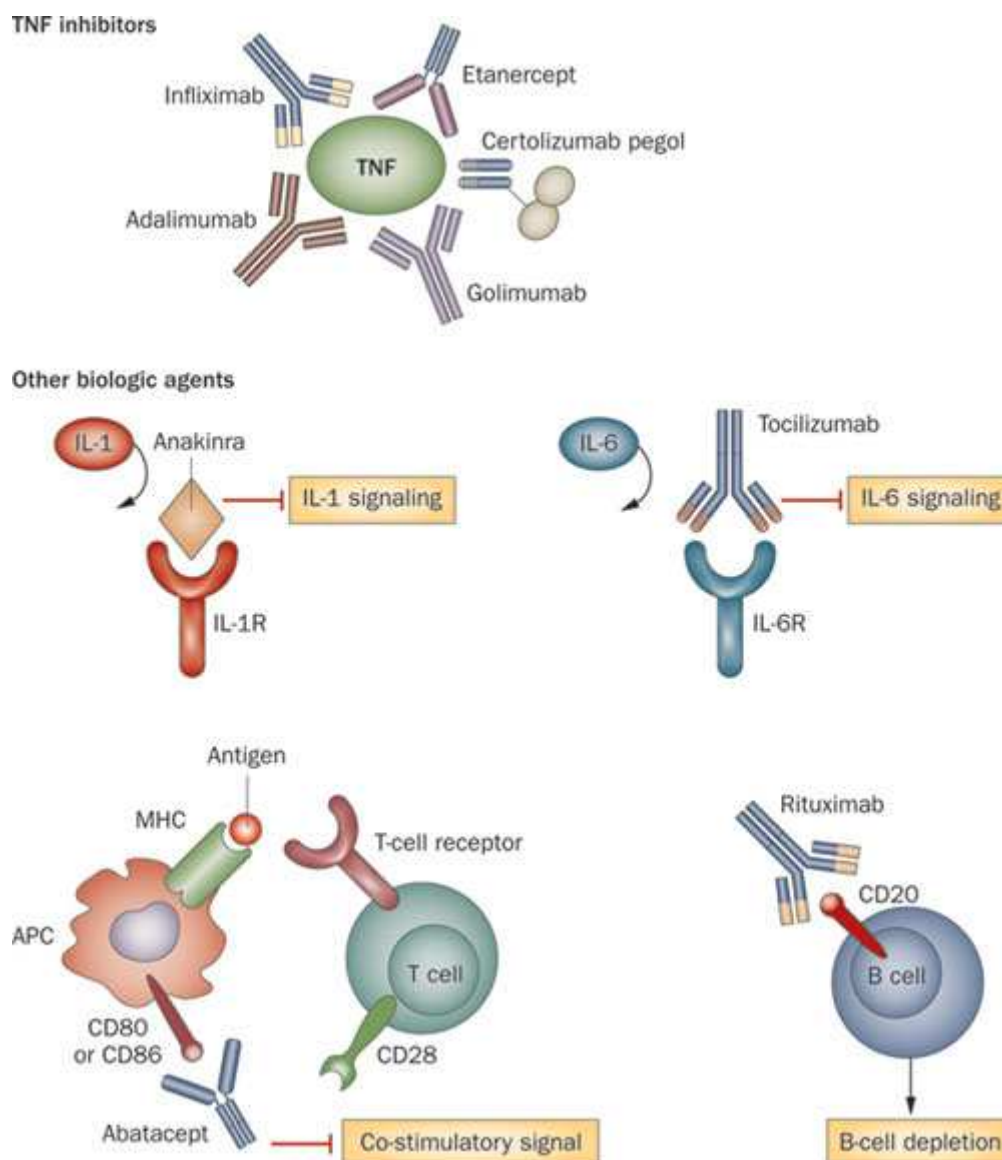


Figure 20 : Représentation de l'ensemble des modes d'action des biothérapies en PR.

2) Dans les Spondylarthrites

a. Généralités

Le monde des Spondylarthrites (SpA) est actuellement en pleine révolution. Les définitions même des pathologies sont en train d'être révisées, en incluant notamment les progrès en matière d'imagerie. Depuis des décennies, les SpA regroupaient 2 grandes pathologies : la Spondylarthrite Ankylosante (SA) et le Rhumatisme Psoriasique (RPso). Pour diagnostiquer une SA, le médecin devait disposer d'une radio du patient avec une inflammation visible des articulations sacro-iliaques. Aujourd'hui, grâce à l'IRM, il est possible de voir l'inflammation avant le stade radiologique, c'est pourquoi les critères de classification de la pathologie sont

en train d'être revus, en élargissant le nombre de patients concernés. Les SpA peuvent être aujourd'hui classées en 2 catégories :

- Les formes axiales incluant la Spondylarthrite Ankylosante (SA),
- Les formes périphériques incluant le rhumatisme psoriasique.

Cette classification ne fait pas encore l'unanimité au sein de la communauté scientifique. Là où la forme axiale a réussi à s'imposer, les médecins continuent de parler de RPso et non pas de forme périphérique

Les patients sont donc en général plus jeunes qu'en PR.

La HAS a adopté la nouvelle classification dans ses recommandations, en parlant de formes axiales et périphériques.

b. Epidémiologie

La prévalence des SpA en France a été estimée à 0,3% de la population française en 2001 ⁽³⁹⁾.

Voici une estimation du nombre total de patients spondylarthritiques potentiellement éligibles à une biothérapie :

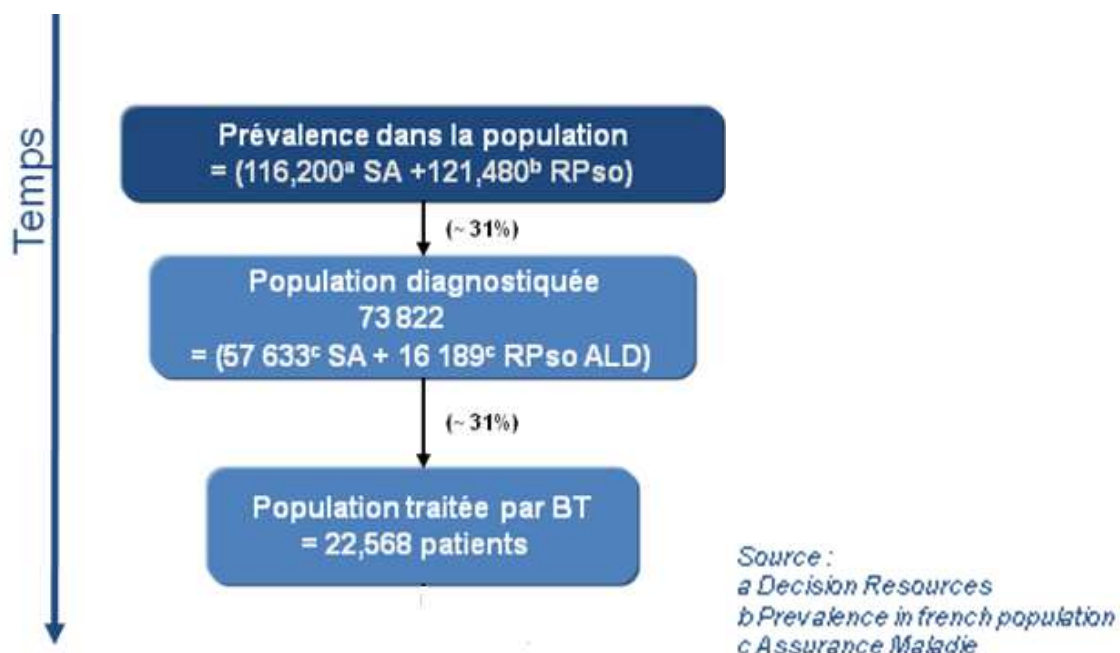


Figure 21 : données épidémiologiques du marché des SpA

Ce marché, en forte expansion, est celui qui *drive* la croissance du marché des biothérapies en rhumatologie. En effet, il y a dans cette population une part importante de sous-diagnostic contrairement à la PR. Grâce aux efforts réalisés en matière de dépistage, le nombre de patients éligibles aux biothérapies est en augmentation de plus de 20% par an.

- **Les SpA de formes axiales : cas de la spondylarthrite ankylosante (SA)**

La SA touche principalement une population jeune, puisque 80% des patients présentent une apparition des symptômes avant l'âge de 30 ans. La prédominance de la maladie est masculine avec un rapport de 2 hommes pour 1 femme ⁽⁴⁰⁾.

- **Les SpA périphériques : cas du Rhumatisme Psoriasique (RPso) ^(41,42)**

Le RPso a une fréquence équivalente entre les 2 sexes avec une apparition des symptômes entre 35 et 55 ans. Les patients sont donc généralement plus âgés que dans la SA, mais moins que dans la PR. Habituellement, l'atteinte dermatologique précède l'atteinte ostéoarticulaire inflammatoire, comme c'est le cas dans 60% des cas environ.

Il arrive dans 15 à 20% des cas que l'apparition des 2 types d'atteintes soit concomitante.

Enfin, dans moins de 20% des cas, l'atteinte rhumatologique précède l'atteinte dermatologique.

c. Physiopathologie des SpA

La physiopathologie des SpA est encore mal connue, que ce soit pour les formes axiales ou périphériques. Pour trouver des informations sur la physiopathologie de ces maladies, il faut regarder uniquement la SA et le RPso.

- **La Spondylarthrite Ankylosante ^(43,44)**

L'étiologie de la maladie est aujourd'hui encore inconnue. Des processus physiopathologiques ont été identifiés, avec notamment un mécanisme inflammatoire avec surexpression du TNF α par les cellules immunitaires et un remodelage osseux avec résorption puis formation osseuse. Ce remodelage occasionne des dommages structuraux (démminéralisation, érosion, condensation et ossification cicatricielle).

La pathologie inclut la présence de nombreux facteurs génétiques puisque 90 à 95% des patients sont porteurs du gène HLA B27.

Il y a également un rôle probable de certains facteurs environnementaux, notamment infectieux comme *Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* pour la sphère digestive et *Chlamydia trachomatis* pour la sphère uro-génitale.

- **Le Rhumatisme Psoriasique**

La physiopathologie du rhumatisme psoriasique est mal connue. On estime actuellement que la lésion psoriasique est en rapport avec une activation des lymphocytes T, ce qui rapprocherait le psoriasis des maladies auto-immunes ^(41,42). On retrouve aussi des lymphocytes T activés au niveau de la membrane synoviale et des enthèses. Le TNF α est impliqué dans le processus inflammatoire articulaire ^(42,45). Les Lymphocytes T et TNF α activent les chondrocytes (cellules du cartilage) et les ostéoclastes (cellules de l'os, responsables de la résorption osseuse lors du remodelage), participant ainsi à l'érosion osseuse.

La physiopathologie du RPso peut être représentée par le schéma suivant ^(46,47) :

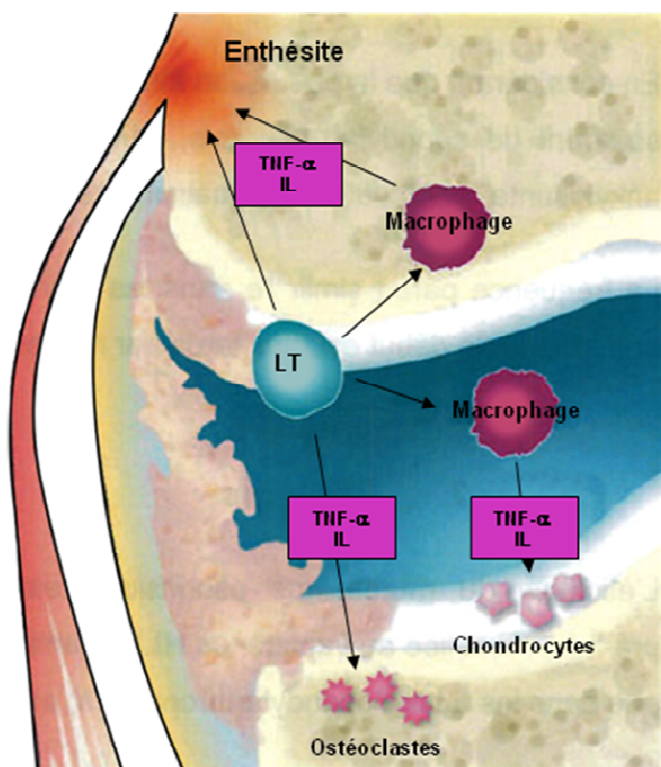


Figure 22 : schéma de la physiopathologie du rhumatisme psoriasique.

d. Signes cliniques des SpA

L'ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) est un groupe d'experts international spécialisé dans les Spondylarthrites. C'est ce groupe d'experts qui est en train de remodeler la définition des pathologies en formes axiales et périphériques. Une publication en 2009 a permis de définir de nouveaux critères de classification dans la SpA axiale ⁽⁴⁸⁾. Une autre publication en 2011 a permis de définir les critères de classification périphérique ⁽⁴⁹⁾. Ces critères nous permettent de savoir dans quels cas le médecin peut classer ses patients comme spondylarthritiques, autrement dit, les symptômes des SpA.

Nouveaux critères de classification de **SpA axiale** selon l'ASAS



Validés dans une population de 649 patients (25 centres - 16 pays) présentant des **dorsolombalgies chroniques depuis au moins 3 mois et ayant débuté avant l'âge de 45 ans.**



** CRP élevée dans le contexte de dorsolombalgie chronique

	Sensibilité	Spécificité
Si sacroiliite à l'IRM ou à la radiographie :	86,2%	97,3%
Critères ASAS global (n=649) :	82,9%	84,4%

* Une douleur rachidienne inflammatoire se définit (selon l'ASAS) par au moins 4 des 5 critères suivants :

- Un début avant 40 ans
- Un début insidieux
- Une amélioration après exercice
- Une absence d'amélioration avec le repos
- Une douleur nocturne avec amélioration après le lever

Figure 23: Nouveaux critères de classification des SpA axiales selon l'ASAS.

Nouveaux critères de classification de **SpA périphérique** selon l'ASAS



Etude prospective sur 975 patients présentant des **symptômes périphériques et/ou axiaux** ayant débuté avant **l'âge de 45 ans** et dont la maladie n'était pas diagnostiquée au moment de l'inclusion.

Sur ces 975 patients, 266 présentaient des symptômes périphériques (arthrite, enthésite ou dactylite) sans atteinte axiale associée.

Arthrite ou enthésite ou dactylite



Au moins 1 des critères suivants

- Uvéite
- Psoriasis
- MICI
- Infection précédente (dans les 4 semaines)
- HLA-B27
- Sacro-Ilite en imagerie (radio ou IRM)

Au moins 2 autres critères

- Arthrite
- Enthésite
- Dactylite
- Dorsalombalgie inflammatoire dans le passé
- ATCD familiaux de spondylarthrite

	Sensibilité	Spécificité
Critère ASAS global (n=266)	77,8%	82,9%

Figure 24 : Nouveaux critères de classification des SpA périphériques selon l'ASAS.

e. Les Biothérapies en SpA

Comme expliqué précédemment, seuls les anti-TNF α ont réussi à prouver leur efficacité dans ces pathologies. Leur physiopathologie est bien moins connue que pour la PR et les autres modes d'action semblent inefficaces. On peut donc se poser la question de la rentabilité de développer un nouveau produit innovant, comme RoActemra®, sachant que les anti-TNF α sont efficaces dans plusieurs pathologies rhumatologiques. Des études cliniques ont été réalisées par Roche dans ces maladies et les résultats ont semblé peu concluants. Le RoActemra® devra donc se limiter au marché de la PR et ne pourra espérer un relai de croissance par l'intermédiaire des SpA.

Actuellement, seuls les 3 anti-TNF α historiques du marché de la PR, à savoir Enbrel®, Humira® et Rémicade® sont présents sur ce marché. Simponi® arrive en septembre 2012 puisqu'il a obtenu le remboursement en SA de la part des autorités françaises. Cela porte à 4 le nombre de biothérapies disponibles pour les patients atteints de SA. Cimzia®, quant à lui, arrivera en 2013 dans les formes axiales de la maladie.

Les anti-TNF α semblent être, de part leur large spectre d'indications en rhumatologie, le mode d'action de référence en matière de biothérapies en 2012.

C. Nouveaux entrants : trois innovations différentes

1) Cimzia®

a. Généralités

Les laboratoires UCB ont été fondés en 1920. Actuellement présents dans plus de 40 pays, ils ont réalisé un chiffre d'affaires de 3,1 milliards d'euros en 2009. C'est presque 10 fois moins que les laboratoires Abbott. Aujourd'hui, Ils sont présents principalement dans les aires thérapeutiques suivantes :

- Système nerveux central et
- Immunologie.

Leur ambition est de devenir le laboratoire des biotechnologies de la nouvelle génération. Leur nouveau produit Cimzia® représente donc la clé de voûte de toute leur stratégie globale. C'est donc, comme pour Abbott, un produit avec un enjeu stratégique majeur.

Tout comme Humira®, Cimzia® est un anticorps monoclonal anti-TNF α . Par contre, il est partiellement humanisé, il contient 5% d'origine murine. Ce n'est toutefois pas un anticorps traditionnel. En effet, une partie de la molécule a été transformée par un procédé chimique : la pégylation. Ce procédé permet au produit d'augmenter considérablement sa demi-vie d'élimination. Sans lui, ce produit ne pourrait pas être viable (il serait éliminé par l'organisme en quelques heures à peine).

Toute l'innovation apportée par Cimzia® réside donc dans sa pégylation. La structure chimique présumée inerte qui remplace la chaîne lourde de l'anticorps a pour but de réduire l'immunogénicité du produit et de réduire les douleurs au site d'injection.

Voici un comparatif entre les structures d'Humira® et de Cimzia® :



Sources: www.gettyimages.fr et Melmed GY. et al. 2008^[50].

Figure 25 : Comparaison schématique entre la structure de l'adalimumab et celle du certolizumab pegol.

Comme nous pouvons le constater, les longues chaînes de l'anticorps (en violet sur le schéma ci-dessus) ont été remplacées par 2 résidus chimiques de formes arrondies. Les 2 parties extérieures du « Y » sont toujours présentes mais elles sont à 5% d'origine murine pour Cimzia® contrairement à Humira® qui est 100% humain.

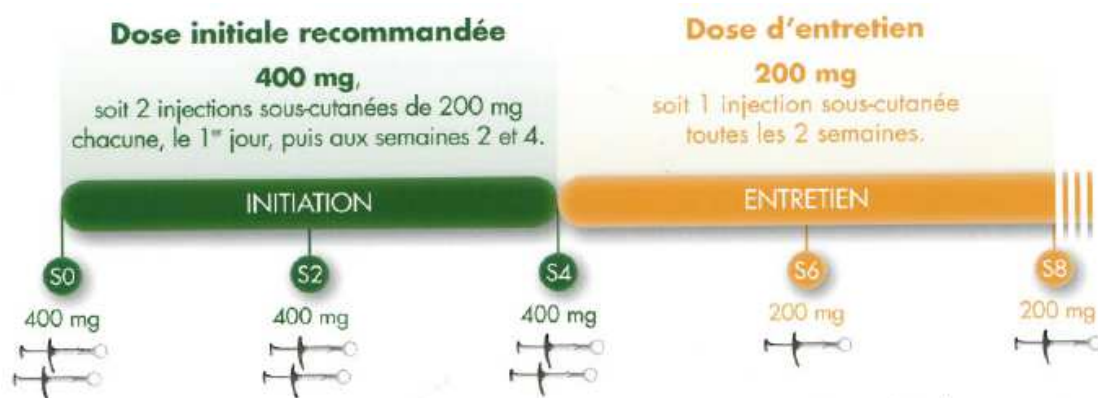
Comme les autres anti-TNF α , c'est un médicament d'exception, soumis à prescription initiale hospitalière de 12 mois. Sa prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.

Cimzia® se présente sous forme d'injections sous-cutanées disponibles uniquement en seringue pré-remplie de 200 mg.



Ce produit n'est indiqué que dans la PR modérée à sévère en échec de traitements de fond comme le méthotrexate. Il ne peut donc être instauré d'emblée chez les patients très sévères. Actuellement, une étude de phase III est en cours pour l'obtention d'une nouvelle indication dans la spondylarthrite à prédominance axiale. Il devrait donc arriver sur ce marché en 2013. Les études en gastro-entérologie (pour le traitement de la maladie de Crohn) ont donné des résultats insatisfaisants et il n'aura donc pas d'AMM dans cette indication.

La posologie de Cimzia® est différente de celle des autres anti-TNF α . En effet, il faut une dose de charge à l'initiation du traitement en rhumatologie :



Cette dose de charge correspond à une double dose administrée pendant le 1^{er} mois. La posologie est ensuite la même que pour Humira®, avec une injection tous les 14 jours.

b. SWOT de Cimzia®

Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNFα et la voie sous cutanée sont une référence • Capitalisation possible sur l'historique des anti-TNF (effet classe) • Croissance du marché par l'intermédiaire : <ul style="list-style-type: none"> - Des rhumatologues plus enclins à débiter un traitement agressif plus tôt - Du diagnostic plus précoce de la maladie • Bénéfice des anti-TNF sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire est en train d'être démontré • Possibilité de réduire les corticoïdes grâce aux anti-TNF • Préoccupation des ARS vis-à-vis de l'usage de l'IV/SC 	<ul style="list-style-type: none"> • Haut niveau de compétition (risque d'accélération des <i>switchs</i>) • Programmes de développement des nouvelles molécules monopolisent des patients naïfs de biothérapies • Pression économique des autorités vis-à-vis du prix des médicaments • Introduction de biosimilaires (= génériques des biothérapies) dans un futur proche → Environnement hypercompétitif. • Loi Xavier Bertrand qui prévoit la restriction de l'accès aux hôpitaux pour la visite médicale
Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Rapidité d'action du produit • Prix (15% moins cher) • Faibles réactions au point d'injection • Relai de croissance en Spondylarthrite • Etude en cours versus Humira® 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'expérience • Dose de charge à l'initiation du traitement • Faible spectre d'indications • Pas de données d'efficacité à long terme • Pas de stylo disponible • Produit humanisé et non 100% humain • Volume d'injection supérieur (+0.2ml) • Absence d'indication dans la maladie de Crohn, résultats rejetés en France

c. La stratégie d'UCB

Les laboratoires UCB sont arrivés sur le marché des biothérapies environ 10 ans après les premières innovations dans ce domaine. Bien qu'ils aient un important retard, cela présente l'avantage de permettre l'analyse de l'évolution du marché alors que le produit est encore en développement. Ainsi, alors que Cimzia® n'était pas encore en étude clinique de phase III, le marché se tournait déjà vers l'efficacité. UCB a donc compris qu'il devrait aborder ce marché en parlant d'efficacité mais en se différenciant d'emblée sur un point particulier : la rapidité d'action. Les 2 études pivotales de Cimzia® portent donc les noms de RAPID1 et RAPID2. Une étude complémentaire hors AMM s'appelle FAST FORWARD.

La stratégie développée semble donc être orientée vers la différenciation et plus précisément vers la sophistication avec une pégylation apportant de l'innovation aux produits de référence. Toutefois, Cimzia® s'est vu imposé une stratégie hybride. En effet, les laboratoires n'ont pas la possibilité de fixer le prix de leur produit et les autorités françaises ont accepté de rembourser ce médicament à condition qu'il soit 15% moins cher que les autres du marché. La Commission de Transparence a jugé que le produit n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux produits déjà présents sur le marché (ASMR V). En arrivant 10 ans après les premières molécules et le produit n'apportant pas d'innovation majeure en termes de mode d'action, de mode d'administration ou de tolérance, Cimzia® s'est retrouvé avec un prix plus bas que ses concurrents.

UCB ne place pas le prix comme élément différenciant majeur dans leur stratégie, il essaie plutôt de se différencier par son innovation pour être placé au même rang que les molécules de référence. Le prix arrive en dernier ressort dans leur communication ⁽⁵¹⁾. Le positionnement du produit, en PR, peut se résumer selon la phrase suivante :

« Cimzia® : le traitement efficace dès la 2^{ème} semaine dans le traitement de la PR, à prescrire en 1^{ère} ligne de biothérapies »



L'ensemble des études cliniques et de l'annonce presse confirme le positionnement de Cimzia® qui a choisi de se placer comme le meilleur produit. Ce médicament agit sur la maladie, mais en plus il agit vite. Les notions d'efficacité et de rapidité d'action sont donc bien présentes. Les laboratoires UCB, contrairement au laboratoire Abbott, ne disposent pas de dispositif d'accompagnement de la prise en charge du patient. Il ne leur reste donc que les avantages produits à mettre en avant dans leur communication. Le choix du positionnement est donc restreint pour le laboratoire.

Le laboratoire essaie de placer son produit sur la 1^{ère} ligne de traitement grâce à un effet classe des anti-TNF α . Il cherche ainsi à tirer profit de l'expérience des traitements plus anciens pour capter un plus grand nombre de patients.

Bien que les autorités françaises aient imposé une stratégie hybride aux laboratoires UCB, ceux-ci ont préféré ignorer l'avantage prix pour se concentrer sur **la différenciation du produit au travers de la sophistication de la pégylation.**

2) RoActemra®

a. Généralités

Les laboratoires Roche sont des spécialistes des biotechnologies qui possèdent déjà des anticorps monoclonaux dans le domaine de la cancérologie. Leur association avec les laboratoires Chugai pour la commercialisation d'un anticorps humanisé n'est donc pas le fruit du hasard. Roche compte tirer des bénéfices de son expertise scientifique dans le domaine des biotechnologies ainsi que dans sa parfaite connaissance du milieu hospitalier.

RoActemra® est un produit développé en co-marketing par les laboratoires Roche et Chugai. Il fut lancé en janvier 2010.

Ce produit présente un mode d'action différent de ses concurrents déjà présents sur le marché : c'est un inhibiteur de l'InterLeukine 6 (Anti IL-6).

RoActemra® a obtenu son AMM en janvier 2009 avec une indication dans PR active modérée à sévère, en association au méthotrexate, ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate. Une AMM a été obtenue en 2011 pour l'Arthrite Juvénile Idiopathique Systémique (AJI). Contrairement aux anti-TNF α , RoActemra® n'est pas efficace dans les SpA. Son seul relai de croissance possible concerne donc l'arrivée en 2013 d'une forme sous-cutanée du produit.

Le programme de développement de RoActemra® a été le plus large mené pour une biothérapie dans la PR. Il a rassemblé 39 pays, avec 2 études de phase II, 5 études de phase III, 2 études d'extension en ouvert et plus de 4 469 patients atteints de PR traités par RoActemra®.

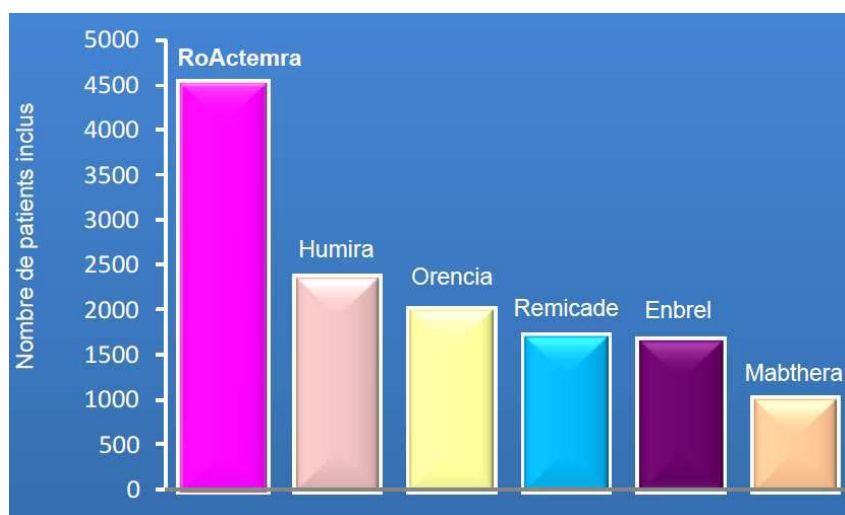


Figure 26 : Nombre de patients inclus dans les études de phase II/III pour chacune des biothérapies

Source : EMEA -EPARS

A noter que cet histogramme ne représente que les patients atteints de PR traités par biothérapie. Toutes indications confondues, Humira® atteint les 6 000 patients inclus dans ses études.

La Haute Autorité de Santé (HAS) précise que RoActemra® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF α ⁽⁵²⁾.

En raison de son manque de recul, les recommandations européennes de l'EULAR placent le traitement RoActemra® en 2^e ligne de biothérapies.

La posologie de RoActemra® est de 8 mg/kg administrée en IV une fois toutes les quatre semaines en hôpital de jour, la durée de l'administration est d'une heure.

Le produit est disponible sous 3 dosages :



b. SWOT de RoActemra®

Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> • Marché de la monothérapie (30% des patients) avec d'excellents résultats • Alternier les modes d'actions, les cibles immunologiques • Une indication supplémentaire : syndrome de Castleman (en plus de PR et AJI) • En cours de recherche pour : maladie de Crohn et myélome multiple • La voie sous-cutanée est en cours de développement • Expérience hospitalière de Roche avec Mabthera® 	<ul style="list-style-type: none"> • Co-positionnement Mabthera® • Arrivée récente sur le marché des biothérapies (risque d'être restreint en échec aux autres biothérapies) • Arrivée avec des acteurs qui permettent déjà le maintien des patients : moins de patients potentiels → marché hyperconcurrentiel • Anti-TNFα très bien implantés (habitude des rhumatologues) • Arrivée de Cimzia®, bientôt Simponi® : de nouveaux anti-TNFα • Loi HPST/ARS + Loi Xavier Bertrand et son impact sur la visite médicale
Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • Niveau d'efficacité équivalent aux anti-TNF • Nombreux essais cliniques • Image de marque de Roche • Mode d'action différent (autre acteur de l'immunité ciblée) : en aval du processus inflammatoire → risque infectieux moindre selon certains spécialistes • Etude en pédiatrie (tolérance++). Nouvelle AMM chez l'enfant à partir de 2 ans. • Schéma d'administration: 1 injection toutes les 4 semaines • Hospitalisation de jour : meilleure observance et meilleur suivi des patients • Etude versus Humira® : meilleur efficacité en monothérapie • Bonne efficacité en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - Perception d'efficacité rapide - Diminution rapide de la CRP - Efficacité en monothérapie chez patients répondeurs au MTX (significativité vs MTX) 	<ul style="list-style-type: none"> • Profil de tolérance : augmentation des transaminases, dyslipidémie, questions sur tolérance Cardio-vasculaire • Manque de recul (maintenance thérapeutique, tolérance,...) • IV vs SC (IV inadapté pour les rhumatologues de ville, manque d'autonomie des patients) • Recommandations non favorables pour le moment • Pas de données sur la workproductivity • Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux anti-TNFα/PR en échec de traitements de fond (avis HAS) • Peu de données radiologiques à long terme • Rapide diminution de la CRP = risque de masquer une infection

c. La stratégie de Roche

Roche a préparé au mieux l'arrivée de RoActemra® sur le marché grâce notamment à son expertise en rhumatologie que lui procure le Mabthera®.

La réelle innovation de RoActemra® réside dans son mode d'action. En effet, ce produit permet de mettre en lumière une nouvelle classe thérapeutique, efficace dans la PR. Certains patients, résistants aux anti-TNF α , pourront désormais bénéficier de nouveaux traitements.

Les laboratoires Roche/Chugai ont donc misé sur le côté innovant du produit pour le valoriser comme en témoignent les annonces presses du lancement et de septembre 2011 :



La stratégie de différenciation par l'innovation se retrouve bien dans ce concept. Une fois encore, on retrouve de la sophistication dans l'offre RoActemra®, avec un nouveau mode d'action, des données équivalentes aux autres biothérapies (mis à part sur le long terme), une efficacité rapide grâce à sa voie d'abord (IV), une forte efficacité sur l'inflammation et sur la fatigue des patients.

A chaque lancement d'une nouvelle molécule, on observe une complexification de l'offre, chaque concurrent ajoutant un point différenciant par rapport aux autres concurrents. Pour autant, aucun n'arrive à se démarquer réellement. L'efficacité, qu'elle soit abordée sous l'angle rapidité, structurale ou inflammatoire, ne suffira bientôt plus pour distinguer les concurrents, aujourd'hui trop nombreux.

Pour les rhumatologues, l'efficacité perçue des traitements est similaire, qu'ils soient les premiers ou les derniers à être arrivés sur le marché.

Le positionnement de RoActemra® a évolué depuis son lancement. Ainsi, le nouveau produit n'ayant pas la légitimité d'être prescrit en 1^{ère} ligne de traitement biologique, il s'est tout naturellement tourné dans un premier temps vers la 2^e ligne. Le risque, dans ces conditions,

concerne le co-positionnement possible avec l'autre traitement de Roche : le Mabthera®. La différence entre ces 2 produits, c'est principalement que RoActemra® possède une AMM en 1^{ère} ligne de traitement. Il peut donc la mentionner, tout en prônant l'utilisation en 2^e ligne.

Pour autant, Roche n'a pas co-positionné ses produits, chaque réseau de force de vente a donné de la voie pour la prescription du traitement qu'il devait défendre. Cette absence de co-positionnement a permis à Roche de récupérer la majorité des nouveaux patients (ce qui correspond à une initiation thérapeutique dans les 12 derniers mois) en 2^e ligne et plus.

Aujourd'hui, les médecins ont eu l'occasion de tester l'efficacité du produit et donc, Roche peut s'attaquer à la 1^{ère} ligne.

Le positionnement de RoActemra®, en PR, peut se résumer par la phrase suivante :

« RoActemra® : une nouvelle option thérapeutique dans la PR, démontrant une efficacité rapide, disponible dès la 1^{ère} ligne de biothérapie ».

La notion d'efficacité, omniprésente sur ce marché, puisque c'est elle qui justifie l'utilisation de tels traitements, est une fois de plus retrouvée ici. La 1^{ère} ligne doit maintenant être un objectif atteignable pour la marque car elle concerne un nombre plus important de patients. Tout comme pour Cimzia®, les laboratoires Roche ne disposent d'aucun programme d'accompagnement des patients, ce qui est normal dans ce cas puisque les patients sont pris en charge à l'hôpital et non à domicile. Du coup, Roche ne peut positionner RoActemra® que comme le meilleur produit (le plus innovant) pour les patients atteints de PR. Tout se concentre sur les avantages produits.

3) Les inhibiteurs de JAK3

a. Histoire des JAK3

Les inhibiteurs de Janus Kinase de type 3, appelés communément les inhibiteurs de JAK3 ou JAK3, sont des molécules chimiques qui feront leur apparition sur le marché des biothérapies en rhumatologie, notamment en PR, aux alentours de 2012-2013. Ce sont de puissants immunosuppresseurs, classés dans la catégorie « petites molécules » et non molécule biologique, développés par les laboratoires Pfizer qui commercialisent déjà Enbrel®, la biothérapie leader en rhumatologie.

Il est pertinent de s'intéresser à leur parcours singulier pour mieux comprendre dans quel contexte ces petites molécules risquent d'arriver sur le marché.

La première publication concernant ces molécules est parue en 1996 suite à la découverte par le chercheur Jeffrey Hanke et son équipe d'une nouvelle classe thérapeutique qui inhibe un certain type de protéines ⁽⁵³⁾. Le type 2 des JAK est alors une cible de choix dans l'inhibition de la prolifération cellulaire ; la cancérologie est donc la voie thérapeutique toute trouvée pour ces inhibiteurs. En 2011, les essais thérapeutiques de ces JAK2 dans le cancer sont toujours en cours. Michelle Blaskovich publie en 2003 un article sur la découverte d'une nouvelle molécule qui pourrait être utile contre les cellules cancéreuses chez l'homme : un inhibiteur des JAK3 ⁽⁵⁴⁾. Le rôle des protéines JAK3 dans l'immunité est connu depuis les années 2000.

C'est en 2005 que Pfizer isole une molécule, le CP 690-550, qui sera appelée par la suite tasocitinib aux USA puis tofacitinib aujourd'hui partout dans le monde. Une étude de phase II est alors lancée pour évaluer 2 dosages de ce produit dans la transplantation rénale. Le tofacitinib est développé en premier lieu pour éviter le rejet de greffe chez les transplantés. Mais les résultats des études vont se révéler décevants. Selon le Dr Maxime Detavernier, Pharmacien hospitalier au CHU de Grenoble, le tofacitinib « a un profil de tolérance moins intéressant que les molécules actuelles, à posologie efficace ». Le dosage de 15 mg 2 fois par jour est nécessaire pour obtenir des résultats satisfaisants mais les problèmes de tolérance menacent la mise sur le marché de ce produit dans cette indication.

C'est en 2007 que Pfizer décide de tester son produit dans la PR. Toutes ces maladies ont un aspect commun, elles impliquent le système immunitaire. Ce n'est donc pas une surprise de

voir Pfizer arriver en rhumatologie. Cette molécule est aujourd'hui à l'étude dans d'autres maladies impliquant le système immunitaire, comme la rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ou le psoriasis (qui sont ou seront toutes des indications d'Humira®).

Les JAK3 ont donc un parcours atypique avec des essais dans des aires thérapeutiques diverses et variées. Même si le rationnel médical est bien présent entre ces différentes thérapies, il persiste aujourd'hui une impression que ces petites molécules arrivent au bout de ce qu'elles peuvent apporter. La PR représenterait alors l'ultime marché dans lequel elles pourraient enfin voir le jour, après 10 ans de développement clinique hasardeux. Le contexte de l'arrivée de ces inhibiteurs est donc particulièrement défavorable pour le laboratoire Pfizer.

b. Voie de signalisation du tofacitinib

Le mode d'action du JAK3 de Pfizer est complètement différent des modes d'action des produits biologiques déjà sur le marché. Il est donc intéressant de se concentrer sur cette voie de signalisation ⁽⁵⁵⁾ :

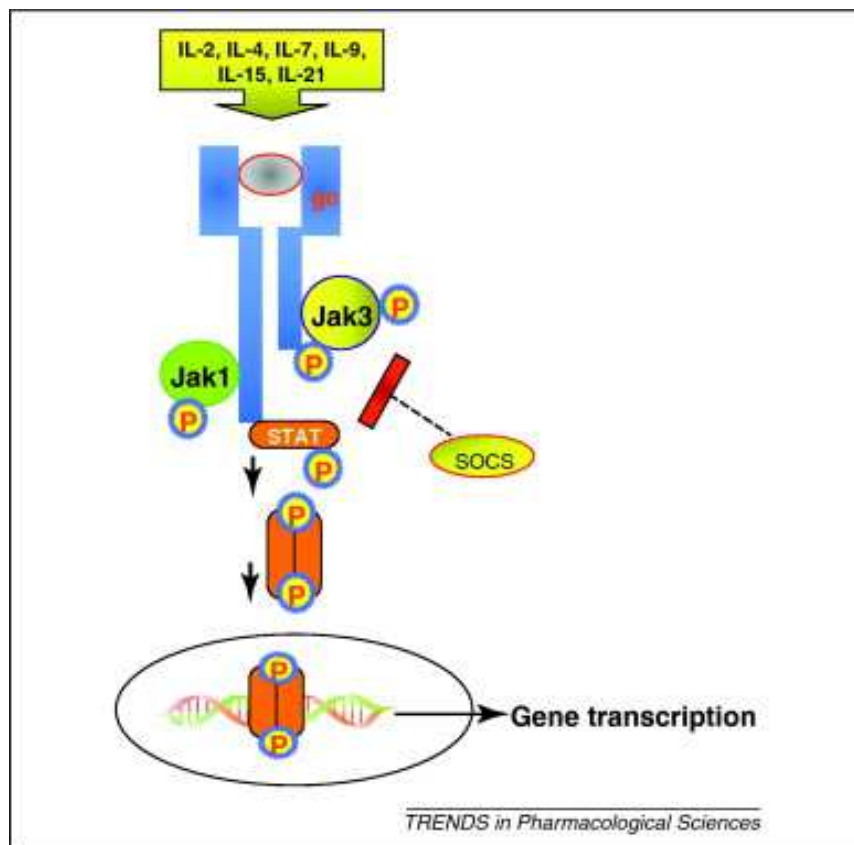


Figure 27 : Voie de signalisation des Janus Kinases de type 3.

La liaison des cytokines pro-inflammatoire avec leur récepteur entraîne une auto et une trans-phosphorylation des Janus Kinases de type 1 et 3. Ces phosphorylations vont entraîner l'activation du domaine STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) à travers sa propre phosphorylation. Lors de l'activation de STAT, il y a dimérisation et migration vers le noyau où il va pouvoir jouer son rôle d'activation de la transcription. Le résultat de cette cascade de signalisation aboutit à la production de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs anti-apoptotiques. Les inhibiteurs de JAK3 comme le tofacitinib sont appelés des SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling) et agissent en se liant à un site des JAK3, le KIR (Kinase Inhibitory Region). Ce domaine KIR représente le substrat du tofacitinib.

Contrairement aux modes d'actions des biologiques, le tofacitinib agit en aval de la signalisation. Là où les anti-TNF α ciblent de manière extrêmement spécifique une cytokine, les inhibiteurs de JAK3 vont inhiber la signalisation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Les biologiques sont également appelés thérapies ciblées et n'ont pas ou peu d'interaction avec les autres médicaments (excepté avec d'autres immunosuppresseurs comme Orencia®, anti-IL1, où les effets indésirables s'accumulent sans supériorité d'efficacité). On peut donc s'attendre à plus d'effets indésirables et à plus d'interactions médicamenteuses avec ce nouveau type de molécules. La supériorité de la voie orale ne sera donc pas suffisante pour justifier de l'utilisation de tels produits. Pfizer va devoir montrer de sérieux résultats d'efficacité, sans pour autant augmenter significativement les risques d'effets indésirables chez les patients.

c. SWOT des JAK3

Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> • Alternier les modes d'actions, les cibles immunologiques • Développement d'une nouvelle classe thérapeutique • En cours de recherche pour : maladie de Crohn, Recto-colite hémorragique, Psoriasis • Prix de revient inférieur aux molécules biologiques • Expérience de Pfizer dans le marché de la rhumatologie grâce à Enbrel® 	<ul style="list-style-type: none"> • Biothérapies = traitements de références en cas de pathologie sévère • Arrivée avec des acteurs qui permettent déjà le maintien des patients : moins de patients potentiels → marché hyperconcurrentiel • Derniers arrivés : Cimzia® et Simponi® : retour vers l'anti-TNFα • Loi Xavier Bertrand et son impact sur la visite médicale en milieu hospitalier
Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} comprimés pour forme sévère de PR • Plus de 4 000 patients traités dans les études cliniques • Nouvelle approche : cibler une voie de signalisation intracellulaire • Données en face à face versus Humira® : efficacité clinique supérieure avec le MTX • Efficacité radiologique démontrée pour la 1^{ère} fois avec des médicaments par voie orale (association avec MTX à dose de 10mg/j) 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible efficacité radiologique en monothérapie et à faible dose (10mg par jour en 2 prises) • Absence de résultats radiologiques à long terme • Aucune expérience puisque 1^{ère} molécule de la classe • Problèmes de tolérance rencontrés dans d'autres essais (EI graves +++) • Augmente le cholestérol (LDL et HDL) • Echec de la tentative d'obtention d'AMM dans la maladie de Crohn • Absence de résultats sur les pincements articulaires

d. La stratégie probable de Pfizer

Les choix en matière de stratégie et de positionnement pour le laboratoire Pfizer ne font que peu de doutes. Pour développer sa part de marché, Pfizer va probablement tout miser sur le mode d'administration bien plus simple et moins invasif que les biothérapies injectables, nous serons donc comme pour l'ensemble des laboratoires dans **une stratégie de différenciation avec une sophistication de l'offre** (qui s'oriente désormais vers la voie orale). Le prix de revient de ces petites molécules est très inférieur à ceux des biothérapies, les autorités françaises vont donc, comme pour Cimzia®, imposer un prix probablement légèrement inférieur aux biothérapies. Cimzia® ayant eu l'obligation d'une baisse de prix de

15% par rapport aux biothérapies existantes, le tofacitinib devrait avoir une nouvelle baisse par rapport à Cimzia®, équivalente à environ 20%. Un mois de traitement aurait donc un coût d'environ 680 € contre environ 1 025 € pour Humira® ou Enbrel® et 850 € pour Cimzia®. Cette hypothèse est valable en cas de mise sur le marché du produit en échec aux traitements conventionnels comme le méthotrexate. Le potentiel du produit serait alors très intéressant en volume, mais il ne pourrait rivaliser en valeur. Les prix annoncés ne sont qu'hypothèse, il faudra attendre l'avis de la commission de transparence et du CEPS pour connaître le prix et les modalités de remboursement définitifs pour ce produit.

Pfizer a donc une forte probabilité de pouvoir choisir entre **une stratégie de différenciation ou une stratégie hybride**, le risque étant de dévaloriser le produit si l'accent sur le prix est mis en avant d'entrée de jeu. **Le laboratoire va donc probablement s'orienter vers la différenciation**, comme UCB avec Cimzia® pour se faire une place rapidement sur le marché.

e. Ambitions/Risques du tofacitinib

Les ambitions comme les risques d'échec de ce nouveau produit dépendent de nombreux facteurs. A ce jour, des résultats cliniques et radiologiques ainsi que des données de tolérance à long terme manquent.

Il est donc intéressant de détailler les résultats actuellement disponibles concernant ces molécules :

Les dosages retenus en PR vont de 2 mg par jour à 40 mg par jour. Le laboratoire essaie de déterminer quelle sera la dose efficace tout en préservant les patients d'effets indésirables graves. Voici les résultats de cette étude ⁽⁵⁶⁾ :

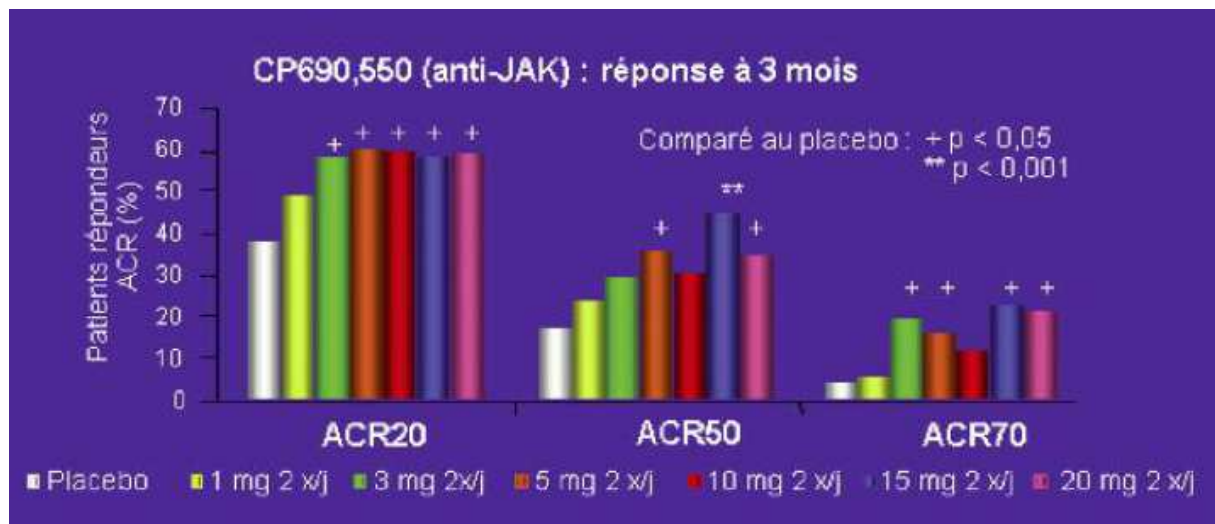


Figure 28 : résultats à 3 mois du tofacitinib sur les scores ACR en fonction des doses utilisées.

Les résultats cliniques sont particulièrement encourageants, surtout avec une dose de 30 mg par jour. Cela correspondrait globalement aux résultats cliniques des biothérapies. La tolérance va toutefois pousser Pfizer à s'orienter vers un dosage de 10 mg à 20 mg par jour, en 2 prises quotidiennes. De cette façon, les résultats seront toujours significatifs et les effets indésirables moins fréquents.

Les derniers résultats radiologiques publiés par Pfizer sont ceux de l'étude ORAL Scan, qui évalue l'association JAK3 + méthotrexate à dose de 5 mg ou 10 mg 2 fois par jour. Ces résultats sont significatifs comparés au placebo uniquement pour le dosage 20 mg par jour. Pfizer va donc devoir faire un choix entre efficacité et bonne tolérance.

Lors du dernier congrès international en rhumatologie (l'ACR 2011 à Chicago), le tofacitinib a fait l'objet de nombreuses publications. Voici les éléments importants à retenir de ce congrès :

Le programme de développement clinique du tofacitinib (inhibiteur JAK, spécifique JAK 3) repose sur 6 essais aux doses de 5 et 10 mg par voie orale à raison de deux prises quotidiennes. Ces essais visent à évaluer l'efficacité clinique et radiologique du produit chez les trois populations de patients PR comme suit :

1) Naïfs de méthotrexate (PR précoce)

Un essai tofacitinib en monothérapie, 900 patients : ORAL Start (efficacité clinique et radiographique)

2) En échec au méthotrexate

Quatre essais :

- Tofacitinib + Méthotrexate (MTX) *versus* Humira® + MTX, 700 patients : ORAL Standard (efficacité clinique)
- Tofacitinib + MTX *versus* placebo + MTX, 700 patients : ORAL Scan (efficacité clinique et radiologique)
- Tofacitinib + DMARDS *versus* DMARDS + placebo, 750 patients : ORAL Sync (efficacité clinique)
- Tofacitinib *versus* placebo, 652 patients : ORAL Solo (efficacité clinique)

3) En échec aux Anti-TNF

- Tofacitinib + MTX *versus* placebo, 400 patients : ORAL Step

Et selon deux modes : monothérapie (2 essais), associé au méthotrexate (3 essais), associé aux DMARDS (1 essai)

En synthèse :

- 1) Le dossier clinique est complet, construit sur le modèle Golimumab.
- 2) Le tofacitinib est efficace cliniquement et de façon statistiquement significative aux doses de 5 et 10 mg en 2 prises par jour dans les trois types de population étudiée.
- 3) Le tofacitinib associé au MTX a des résultats cliniques statistiquement supérieurs à l'association Humira + MTX. Cette différence statistique n'est pas cliniquement pertinente.
- 4) Le tofacitinib à la dose de 5 mg ne présente pas d'efficacité radiologique statistiquement significative *versus* placebo
- 5) Le profil de tolérance est dose dépendant (infections sévères) et reste à explorer sur de plus larges populations (suivre : le rapport LDL/HDL, la neutropénie)

En partant de l'hypothèse que le dosage 5 mg par jour en 2 prises est retenu (pouvant être poussé à 10 mg X2/j si nécessaire), et que le traitement est placé sur le même plan que les biothérapies, la pénétration du marché s'annonce moins forte que dans l'exemple de

Gilenya® dans le marché de la SEP. En effet, les résultats ne sont pas ici supérieurs aux autres produits (sauf du point de vue clinique en association au MTX *versus* Humira®) et les injections de biologiques sont moins fréquentes en rhumatologie. Toutefois, les problèmes de tolérance sont communs aux deux marchés, l'expérience du marché de la neurologie peut donc être pertinente. Les effets secondaires recensés des JAK3 sont essentiellement des infections urinaires, une diarrhée et des céphalées ou encore une augmentation du taux de LDL et HDL cholestérol et de la créatininémie ⁽⁵⁷⁾. Des événements cardiovasculaires ont également déjà été rapportés. Les infections sont des problèmes communs à l'ensemble des immunosuppresseurs, biologiques ou non. Les effets indésirables du tofacitinib semblent tout à fait gérables. Gilenya®, malgré ses problèmes de tolérance, a bien réussi son entrée sur le marché. La dernière estimation en prise de parts de marché était de 25% à 30% sur 2 ans. Il semble donc cohérent d'estimer entre 15% et 20% la pénétration du tofacitinib à 2 ans, ce qui ferait de ce produit un blockbuster à plus d'un milliard de dollars de recette. Les leaders du marché seront probablement les plus touchés par cette arrivée, puisque ces produits ont le plus de points de part de marché à perdre.

Toutefois, dans un communiqué de presse de Pfizer déposé le 8 septembre 2011, le laboratoire révèle les résultats de l'étude ORAL Standard qui vise à comparer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib par rapport à celles d'Humira®. Dans cette étude, les niveaux d'efficacité cliniques ont été supérieurs pour la voie orale par rapport à la voie injectable (même si non pertinent cliniquement) mais les effets indésirables graves ont été supérieurs dans le groupe sous tofacitinib. Les effets indésirables graves concernent les effets ayant entraîné le décès, un engagement du pronostic vital, une hospitalisation, un handicap ou des dommages permanents aux patients.

Même si ce chiffre reste faible, il est toutefois significativement supérieur à celui du groupe Humira®, ce qui éloigne temporairement la menace du produit sur le blockbuster d'Abbott.

IV. Quel positionnement stratégique ?

A. Comment se différencier face à ces trois stratégies ?

Tous les laboratoires du marché communiquent sur une stratégie de différenciation. Cela n'est guère étonnant puisque les médicaments sont à forte valeur ajoutée. Plus précisément, chaque laboratoire essaie de sophistication l'offre pour se placer comme le meilleur produit du marché. La différenciation apparaît donc comme la meilleure solution pour pénétrer ce type de marché. Cimzia®, qui pourrait faire valoir une stratégie hybride, se contente de communiquer majoritairement sur les éléments différenciants. **La stratégie de différenciation est donc le gold standard sur les marchés de forte valeur ajoutée.**

Il est donc très probable que Pfizer utilise également ce type de stratégie pour le lancement de son inhibiteur des JAK 3. Le marché des biothérapies est aujourd'hui encore très porté sur **l'efficacité**. Cette notion est abordée sous un angle spécifique par les différents concurrents qui tentent ainsi de se faire une place sur ce marché. Les praticiens de leur côté, sont convaincus de l'efficacité de ces produits mais ne voient que peu de différences entre eux dans leur pratique. La communication est souvent trop orientée sur un point pas suffisamment différenciant. Cimzia® par exemple, qui communique sur la rapidité d'action, a des résultats équivalents à Humira® dans ce domaine. Les médecins distinguent donc la communication de la réalité pratique. Dans ces conditions, il me semble donc indispensable de mettre d'autres aspects en avant pour se différencier d'avantage tout en donnant un message très général sur l'efficacité.

Devant l'arrivée de la voie orale face à tous ces traitements injectables, il est important de communiquer sur plusieurs fronts en même temps afin d'attaquer les résultats adverses sur des éléments d'efficacité et de tolérance.

1) Une capitalisation sur l'expérience

Puisque l'efficacité seule ne suffit plus à différencier le produit, il est possible de mettre l'avantage de l'expérience bien plus en avant.

Véritable point fort des premiers produits arrivés sur le marché, **le recul d'utilisation** est un élément différenciant certain pour les rhumatologues. Cette expérience rassure énormément les prescripteurs et constitue un point capital à inclure d'avantage dans la communication.

Humira® a l'habitude de communiquer sur son expérience depuis les premières études cliniques dans la PR, soit 15 ans de recul à fin 2012. Enbrel®, quant à lui, communique sur le recul depuis son AMM donc, depuis 11 ans. Bien qu'Humira® soit arrivé après Enbrel®, ce message reste différenciant, même vis-à-vis des anciens produits.

Les nouveaux produits, lancés il y a un an ou deux seulement, ne peuvent mettre ce type d'argument en avant. Il faut profiter du modèle économique actuel qui privilégie la maîtrise de la tolérance. Or, cette maîtrise s'acquière avec l'expérience.

L'objectif est donc de mettre le doute sur la tolérance des nouveaux produits alors que les praticiens bénéficient depuis des années de traitements anti-TNFα qui fonctionnent parfaitement et qu'ils ont l'habitude de gérer. Ce type d'argument va relayer les nouveaux traitements en 2^e ou 3^e ligne de traitement, concernant ainsi un nombre plus faible de patients et donc, limitant la pénétration des nouveaux arrivants. Ce type de raisonnement est encore plus facile à mettre en place contre des thérapies orales puisque le produit de Pfizer sera le premier de sa classe thérapeutique. Par définition, un first-in-class n'a pas d'expérience et son mode d'action, moins ciblé que les biologiques, peut laisser la place aux doutes concernant son profil de tolérance.

L'expérience est donc un argument à valoriser au même titre que l'efficacité du produit. Convaincus de l'efficacité de l'ensemble des offres du marché, les médecins doivent être sensibilisés d'avantage sur les risques d'effets indésirables non répertoriés que représentent les nouveaux traitements.

2) L'absence d'effet classe sur les médicaments biologiques

Capitaliser sur l'expérience d'Humira® est certes un bon moyen de lutter contre les nouveaux entrants, il n'empêche que cet argument concerne principalement les modes d'action autres que les anti-TNFα et la voie orale. Or, le caractère variable des médicaments

biologiques supprime l'effet classe. Il est donc important de communiquer sur **cette absence d'effet classe** auprès des médecins prescripteurs. Ainsi, en renforçant cet axe de communication, on améliore la connaissance du mode d'action anti-TNF α et on précise que si les produits n'ont pas les mêmes AMM, ils pourraient avoir des effets indésirables spécifiques. La pénétration de Cimzia® et de Simponi® prochainement sera donc fortement pénalisée.

L'objectif est ici d'empêcher la mise sur un pied d'égalité des différents traitements anti-TNF α . Les derniers arrivés ne doivent pas être considérés comme équivalents aux traitements plus expérimentés. Cette communication limitera l'accès des nouveaux traitements anti-TNF α aux patients en 1^{ère} ligne de biothérapie. Il est important de verrouiller la 1^{ère} ligne au maximum puisque c'est elle qui représente le pool de patients le plus important.

De plus, initier ce type de communication aujourd'hui permettra de planter le décor avant l'arrivée, dans les prochaines années, de médicaments biosimilaires (adalimumab commercialisé par un ou plusieurs laboratoires génériques). Toutefois, le biosimilaire est différent du générique à cause de la source variable inhérente au produit biologique. Ce sont simplement des produits qui ont chacun leurs spécificités. La souche vivante étant différente pour le biosimilaire de celle pour le médicament de marque, les 2 produits ne sont pas identiques. Il en va de même pour les similitudes entre Cimzia®, Humira® et Simponi®. Ils ne peuvent pas profiter de l'expérience des autres pour avancer, ils doivent plutôt faire leurs preuves en priorité, comme tout médicament avec un mode d'action différent.

3) L'avantage de la voie SC

Face à des traitements en IV ou par voie orale, il est important de mettre en avant auprès du prescripteur les avantages de prescrire un traitement SC pour son patient. Les patients placés sous anti-TNF α ont souvent la possibilité de réintégrer leur emploi et le déplacement d'une demi-journée par mois à l'hôpital n'est pas aisément compatible avec une activité professionnelle. L'utilisation d'un traitement en SC permet au patient d'éviter ces déplacements.

RoActemra® est un produit proposé en injection IV, comme c'est le cas pour d'autres produits sur le marché, à savoir, Rémicade®, Mabthera® et Orenicia®. Ils représentent en

tout près de 40% des prescriptions de biothérapies dans le traitement de la PR, toutes lignes de traitements confondues. Ce chiffre est en forte augmentation depuis l'arrivée des nouveaux produits sur le marché. L'IV est pourtant loin d'être innovante dans ce secteur. D'ailleurs, RoActemra® comme Orencia® sont en train de développer des formes SC qui devraient être disponibles à partir de 2013. L'évolution va donc dans le sens de l'autonomie du patient et donc dans le sens de la voie SC.

Cette autonomie est à replacer au centre du débat pour le praticien. Il est nécessaire d'identifier rapidement une population spécifique de patients pour qui l'IV est la meilleure solution, comme par exemple les patients dans l'incapacité de se prendre en charge. De cette façon, l'IV sera nichée à un pool restreint de patients et la part de marché de ce mode d'administration risque de diminuer.

Les résultats d'efficacité d'un traitement seront meilleurs si le patient s'implique dans sa propre prise en charge. Plus le patient est informé et conscient de l'enjeu de son traitement, plus l'efficacité sera maximisée car l'observance sera meilleure. La motivation du patient à poursuivre son traitement dans le temps est également un enjeu important dans les pathologies chroniques. Une fois encore, plus le patient est informé sur les risques d'un arrêt du traitement de son propre chef, plus sa motivation à respecter la prescription médicale sera grande.

L'autonomie inclut donc le fait pour le patient d'être acteur de son traitement.

Le côté contraignant du traitement IV n'est donc pas le seul angle d'approche pour les traitements SC.

Grâce à ses différents angles d'attaque, il devient possible de faire visualiser aux prescripteurs les avantages de la voie SC. Si les produits IV seront bientôt disponibles sous forme SC, c'est que l'innovation va clairement dans ce sens. Si le patient a bien compris les enjeux de son traitement, la voie SC lui sera donc plus bénéfique. La mise en place de consultations d'éducation thérapeutique dans les hôpitaux prend alors tout son sens pour éviter de lâcher les patients SC dans la nature sans informations fiables.

Ce discours sur l'autonomie est probablement une des forces majeures que va mettre Pfizer en avant pour son traitement par voie orale, se positionner sur l'autonomie est donc utile contre un traitement IV, mais il l'est beaucoup moins contre un traitement par voie orale.

Toutefois, la praticité d'un traitement par voie orale augmente les risques de laisser partir un patient chez lui sans prendre le temps d'une consultation d'éducation thérapeutique comme c'est le cas aujourd'hui pour les traitements SC. Dans ce cas, le patient risque clairement de ne pas être observant et d'être peu impliqué dans sa prise en charge. Sa motivation à prendre son traitement sur le long terme risque d'être compromise.

Le mode d'administration n'est pas le seul argument des produits SC par rapport à la voie orale. En effet, les résultats d'efficacité radiologiques en monothérapie de la petite molécule de Pfizer ne sont pas optimaux. Dans l'étude ORAL Solo, l'efficacité et la tolérance du tofacitinib aux doses de 5 mg et 10 mg deux fois par jour ont été testées *versus* placebo. Il se trouve que les résultats de la dose 5 mg n'ont pas été significatifs par rapport au placebo sur le score total de Sharp modifié (référentiel utilisé pour mesurer l'efficacité radiologique).

Dans un marché fortement orienté vers l'efficacité, les rhumatologues cherchent à éviter absolument les dommages structuraux irréversibles à leurs patients. Dans ces conditions, avoir des résultats d'efficacité peu robustes à ce niveau, par rapport aux médicaments biologiques qui ont prouvé depuis des années leur efficacité, rend l'arrivée du tofacitinib plus délicate. La voie orale n'est pas forcément un atout garantissant le succès si l'efficacité est moindre (dans l'étude ORAL Solo) et la tolérance moins bonne (effets indésirables graves dans l'étude ORAL Standard).

Ce doute sur l'efficacité de la nouvelle molécule de Pfizer devra être exploité en même temps que les informations sur la tolérance pour augmenter les difficultés du produit à pénétrer le marché.

B. Un repositionnement stratégique

Dans ce marché des biothérapies, à forte valeur ajoutée, tous les laboratoires ont la même stratégie : **la différenciation à travers la sophistication de l'offre**. Nul doute que Pfizer va entrer de cette façon sur ce marché. Le positionnement qui en découle est également toujours le même : **le choix du meilleur produit** en mettant en exergue presque exclusivement les avantages produits. Pour se différencier de la concurrence, un repositionnement stratégique selon l'exemple du modèle DELTA ⁽¹⁰⁾ peut être proposé. Ce

repositionnement nécessite un élément différenciant qui doit permettre de dépasser les seuls avantages produit : le **PBU** des laboratoires Abbott en est un bon exemple.

1) La valorisation du PBU

La mise en place du Parcours Bon Usage (PBU) par les laboratoires Abbott peut faire la différence par rapport aux concurrents du marché. Ce dispositif d'information permet de favoriser le bon usage du médicament en informant les patients sur leur traitement anti-TNF, en proposant des outils de conservation et d'élimination des traitements et en informant les professionnels de santé entourant le patient sur les points de vigilance des anti-TNF α (risques infectieux notamment).

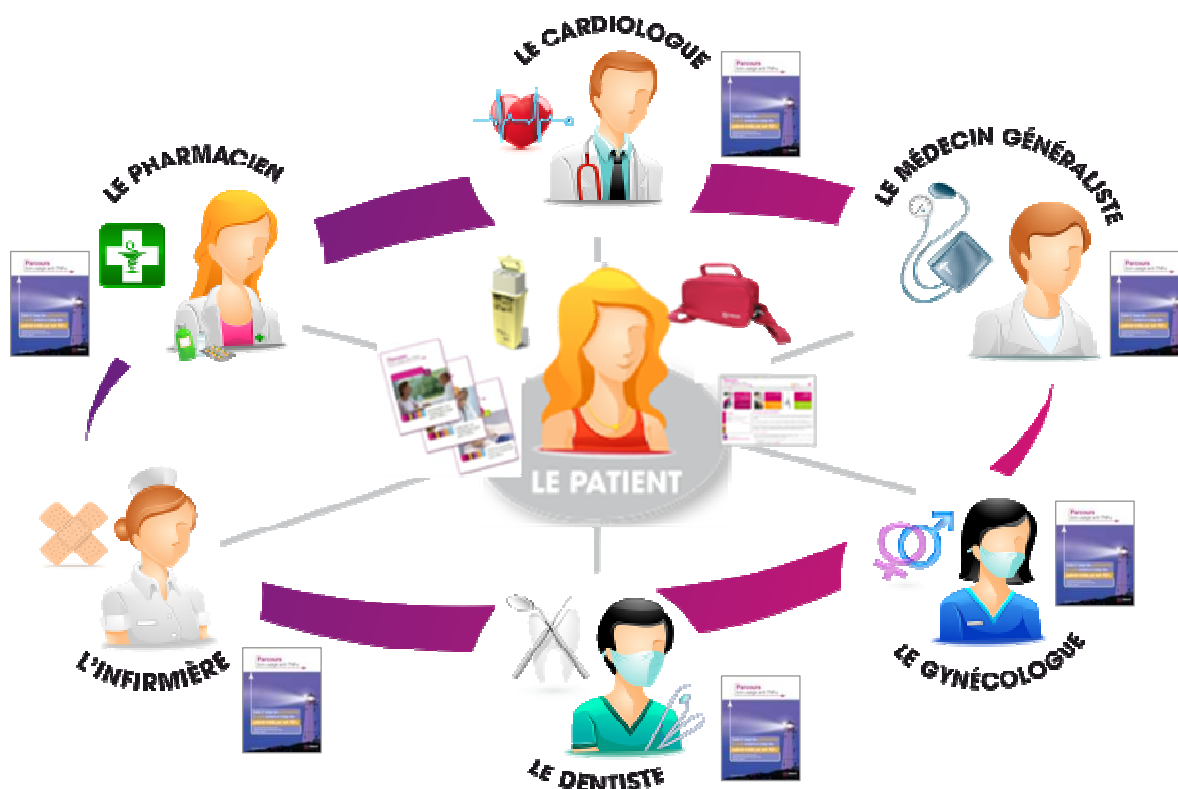


Figure 29 : représentation schématique des services proposés par le PBU.

Le PBU a été développé en 2007 avec l'aide d'associations de patients et de professionnels de santé.

Ce dispositif intervient en relais de la consultation à l'hôpital.

Le bon usage du médicament et l'adhésion du patient à son traitement sont des éléments clés dans la prise en charge du patient. En effet, afin de maximiser les résultats de la mise sous traitement et son efficacité, il est important que le patient respecte scrupuleusement la prescription du médecin.

Il est donc nécessaire que le patient ait une bonne compréhension des bénéfices et des risques liés à son traitement et à sa maladie.

Une information détaillée est fournie lors de la consultation à l'hôpital, grâce aux actions synergiques des médecins spécialistes et des infirmières d'éducation thérapeutique.

Le Parcours Bon Usage intervient en relais et renforcement, quand le patient est hors de l'hôpital.

Via le service logistique fourni par le Parcours Bon usage, le patient peut recevoir des brochures d'information s'il ne les a pas déjà reçues à l'hôpital, ainsi que des outils de conservation de son traitement.

Il peut surtout demander, via ce même service, à ce que ses professionnels de santé de proximité soient informés sur les précautions importantes à prendre dans le cas de la prise en charge d'un patient sous anti-TNF.

En effet, les professionnels de santé tels que le pharmacien ou le médecin généraliste ont un rôle crucial dans le suivi de ces patients, notamment en termes d'observance, de vigilance vis-à-vis des infections, et de conseil. Ce sont les professionnels de santé qui voient le patient le plus souvent.

Les brochures du parcours Bon Usage peuvent également être utilisées à l'hôpital par les infirmières ou les médecins pour faciliter le dialogue avec le patient, mais ne se substituent pas au rôle majeur des professionnels de santé impliqués dans l'éducation thérapeutique du patient

Les avantages de ce dispositif sont nombreux, coté médecin comme coté patient. En favorisant le bon usage du traitement, le médecin a pour objectif de maximiser les résultats et l'efficacité afin d'éviter l'aggravation de la maladie et des co-morbidités. En améliorant son adhésion au traitement, le patient met toutes les chances de son coté pour s'assurer de l'efficacité de l'anti-TNF α : il a une meilleure compréhension de sa pathologie et devient acteur de sa prise en charge. Les avantages d'un tel parcours permettent d'obtenir une efficacité maximisée.

L'objectif est donc de faciliter et développer une relation gagnant-gagnant entre les professionnels de santé et leurs patients.

Bien qu'il ne soit pas exclusivement réservé aux patients Humira® (tous les patients sous anti-TNF peuvent en bénéficier), il reste un atout indiscutable d'Abbott qu'il est nécessaire de valoriser davantage. Aujourd'hui, il permet de se différencier face à l'ensemble des concurrents du marché puisqu'Abbott est le seul laboratoire à développer un tel dispositif.

Ce dispositif n'est pas toujours pris en compte par les praticiens à sa juste valeur. En effet, le bon usage du médicament et l'adhésion au traitement sont des problématiques importantes mais parfois difficiles à identifier. En effet le médecin spécialiste n'a pas de moyens de s'assurer de la bonne adhésion de son patient à son traitement. Il ne peut se fonder que sur les déclarations de son patient.

Afin de valoriser ce dispositif comme un élément différenciant pour le laboratoire, il est nécessaire de le positionner comme un service complet, démontrant l'engagement du laboratoire, et permettant une meilleure efficacité du produit.

Pour cela, il est indispensable de démontrer les avantages de ce dispositif pour le médecin, ainsi que les bénéfices pour le patient

Toute communication doit donc suivre la même structure : caractéristiques différenciantes du service, avantages médecins, bénéfices patients.

Le dispositif s'adressant à tous les professionnels de santé et aux patients, il convient que cette communication s'adresse à l'ensemble des acteurs : médecins spécialistes, infirmières, pharmacien, médecin généraliste et patients (via les associations)

Il est donc nécessaire d'inclure systématiquement ce service dans la communication faite par les délégués.

Cette étape de valorisation et d'association au laboratoire est indispensable au repositionnement stratégique proposé.

2) La meilleure solution client

Cette ultime recommandation concerne donc un repositionnement stratégique. En effet, le modèle DELTA a démontré que le choix de positionner sa marque comme étant le meilleur produit sur un marché est la méthode qui apporte le moins de valeur ajoutée ⁽¹⁰⁾. L'industrie pharmaceutique a toujours placé le produit au cœur de sa communication, pour tenter de se différencier toujours plus de ses concurrents. Toutefois, depuis quelques années, la notion de relation client commence à arriver dans ce secteur. L'industrie s'intéresse de plus en plus à ce que souhaite le médecin pour le convaincre davantage de l'intérêt de son produit. La notion de « services » apportés au client prend forme. Abbott est aujourd'hui le seul laboratoire à posséder un dispositif d'information comme le PBU. Tous ses concurrents ont l'obligation de se cantonner à leur produit, en l'absence d'éléments venant étoffer leur offre. Même si les autres laboratoires sont en train de développer leur propre service associé au produit, comme UCB qui soutient le développement d'un outil de suivi en ligne pour les patients®, il faut en général plusieurs années et un investissement lourd pour que ces dispositifs puissent exprimer tout leur potentiel. Dans un tel contexte, il est indispensable d'être pionnier pour garder son avantage concurrentiel.

Il est donc utile d'envisager un **repositionnement stratégique d'Humira® qui deviendrait la meilleure solution client**, avec une prise en charge complète du patient, que seul Abbott est en mesure de proposer aujourd'hui. Ce repositionnement a pour but de pérenniser l'avantage concurrentiel d'Humira® dans un environnement de plus en plus compétitif.

Il n'est pas question ici de ne plus parler produit, mais bien de voir plus large, en mettant le produit au centre d'une offre bien plus complète, qui inclut le PBU. Abbott serait ainsi le seul laboratoire à dépasser le stade de l'efficacité produit, pour aller plus loin vers les besoins des patients.

Le nouveau positionnement pourrait se résumer ainsi :

« Grâce à sa grande expérience et grâce à une offre de service complète, Humira®, anticorps de 1^{ère} ligne, est le seul anti-TNFα qui vous permet d'avoir une prise en charge optimale de votre patient. » Conformément à ce qui a été expliqué précédemment, l'expérience devient un élément important du positionnement. Pour promouvoir l'offre Abbott au delà de son produit, la notion de service associé est mise en avant. La notion

d'efficacité reste tout à fait présente, en plaçant légitimement Humira® comme traitement de 1^{ère} ligne. Elle n'est toutefois volontairement pas détaillée davantage, puisque les praticiens sont pleinement informés des composantes cliniques et radiologiques de cette efficacité après 9 ans de mise sur le marché.

Enfin, il n'est plus question de meilleur produit, qui pourrait se traduire comme « le traitement de choix en 1^{ère} intention », mais bien de meilleure solution avec la notion de prise en charge complète qui est mise en avant. Le patient est mis au centre de l'offre avec un traitement accompagné d'un service. La valeur ajoutée de l'offre va considérablement s'enrichir par rapport aux différents concurrents du marché ce qui va pérenniser l'avantage concurrentiel d'Humira®.

THESE SOUTENUE PAR : **Fabrice RUGGERI**

TITRE : **Mutation du traitement parentéral vers le traitement per os : quel positionnement marketing?**

Illustration de la Sclérose en Plaques et des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

CONCLUSION

Les traitements à disposition des patients dans une aire thérapeutique donnée sont en perpétuelle mutation. Que ce soit dans la sclérose en plaques ou dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, les options thérapeutiques ne cessent d'augmenter. Avec l'arrivée récente ou dans un futur proche de molécules administrées sous forme orale dans un marché représenté par des produits injectables, le marketing pharmaceutique prend toute sa place. En effet, aucun produit ne surpasse tous les autres sur chaque critère important : efficacité, rapidité d'action, tolérance, mode d'administration, observance...

Cette thèse d'exercice décrit les stratégies et positionnements des produits de forte valeur ajoutée dans des aires thérapeutiques comme la neurologie ou la rhumatologie. L'analyse de ces éléments ainsi que les ouvrages sur le marketing font émerger un modèle permettant de savoir comment se positionner par rapport aux concurrents.

Le premier constat de cette analyse est simple, tous les laboratoires ont opté pour la même stratégie : la sophistication de l'offre. De même, le choix du positionnement est identique pour tous les produits : être le meilleur produit pour le patient. Sur ce dernier aspect, une alternative est possible selon le modèle DELTA. Le choix du positionnement est donc le levier permettant une différenciation par rapport aux concurrents. Le positionnement d'une marque va permettre de mettre en avant dans quel cadre devrait être prescrit le produit c'est-à-dire pour quel type de patient. Ainsi, au-delà de simples avantages produits, le modèle DELTA a prouvé que s'orienter vers la meilleure solution client permettait d'obtenir une plus forte valeur ajoutée.

Dans ce contexte hyperconcurrentiel, il est important de garder à l'esprit que communiquer sur un seul argument en faveur de son produit est insuffisant. Les laboratoires doivent être en mesure de prouver les avantages de leur produit sur plusieurs points. Il est également

temps de placer le patient au cœur d'une offre plus vaste, incluant non seulement un médicament performant mais aussi des outils pour améliorer la prise en charge globale du patient. Les laboratoires commencent donc à développer des dispositifs d'informations comme le PBU pour Abbott, mais également des programmes d'apprentissage sur l'auto-injection pour Simponi®, ou d'autres services en développement pour Cimzia®. La mise en place de ces services est particulièrement longue et onéreuse. Ce qui importe, c'est donc d'être pionnier en la matière pour prendre une avance difficilement rattrapable par les concurrents. Innover et rester à la pointe en termes d'initiative permet d'assurer la pérennité de son avantage concurrentiel.

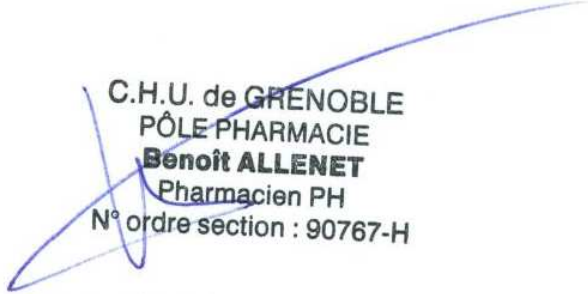
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 13 novembre 2012.




Pr. Christophe RIBUOT
Directeur UFR Pharmacie
Université Joseph Fourier

Professeur Christophe RIBUOT



C.H.U. de GRENOBLE
PÔLE PHARMACIE
Benoît ALLENET
Pharmacien PH
N° ordre section : 90767-H

Dr Benoît Allenet

Bibliographie

Publications scientifiques

- 12) Van Bockstael V. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in French farmers: a national survey. *Multiple Sclerosis* 2004;10(Suppl. 2):S156.
- 15) Ingwersen J. *et al.* Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clinical Immunology* 2012(142):15–24.
- 17) Fingolimod (Gilenya®) encore un immunosuppresseur dans le sclérose en plaques. *Rev Prescire* 2011;31(330):249-254.
- 18) Macé G. Pharmactua. Article du 05 janvier 2011.
- 21) Durez P. La polyarthrite rhumatoïde. Brochure d'information à l'usage des patients. 2004.
- 23) Smolen J. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *ARD*. 2009:1-12.
- 24) Combe B. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:440-445.
- 25) Kahn MF. Can we estimate the incidence, prevalence, and outcomes of rheumatoid arthritis in France? *Joint Bone Spine* 2004;71(2):95-97.
- 26) Fan PT and Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:128-134.
- 27) Morel J. *et al.* Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2004(1):218–230.
- 28) Grassi W. *et al.* The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology* 1998(27):S18–S24.
- 31) Chang MS and Hsu YH. Interleukin-20 antagonist is a potential drug for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2722-2733.
- 32) Mariette X. *et al.* Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-408.

- 33) Leombruno JP. *et al.* The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136-1145.
- 34) Wild D. *et al.* Infliximab Expected to Receive Approval For the Treatment of Ulcerative Colitis. 2005(56):7.
- 35) Heinrich PC. *et al.* Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374:1-20.
- 36) Heinrich PC. *et al.* Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998;334(Pt 2):297-314.
- 38) Robert S. *et al.* Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2011(7):639-652.
- 39) Saraux A. *et al.* Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431-1435
- 40) Braun J and Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-1390.
- 41) Leung YY. *et al.* Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med* 2007;53:63-71.
- 42) Veale D. and Fitzgerald O. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:523-535.
- 43) Braun J and Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-1390.
- 44) Mansour M. *et al.* Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:210-223.
- 45) Anandarajah AP and Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:338-343.
- 46) McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(suppl 1):9-13.
- 47) Nograles KE. *et al.* New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5(2):83-91.
- 48) Rudwaleit M. *et al.* The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-783.

- 49) Rudwaleit M. *et al.* New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *ARD* 2011;70:25-31.
- 50) Melmed GY. *et al.* Certolizumab pegol. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008;7:641-644
- 51) Vigie pharma. avril-mai 2011.
- 53) Hanke JH. *et al.* Discovery of a novel, potent, and Src family-selective tyrosine kinase Inhibitor. *The journal of biology chemistry* 1996;271(2):695-701.
- 54) Blaskovich MA. Discovery of JSI-124 (Cucurbitacin I), a selective janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway inhibitor with potent antitumor activity against human and murine cancer cells in mice¹. *Cancer Research* 2003;63:1270-1279.
- 55) Vijayakrishnan L. *et al.* Treating inflammation with the Janus kinase inhibitor CP-690,550. *Trends in Pharmacological Sciences* January 2011;32(1):25-34.
- 56) Leischmann RM. *et al.* Safety and efficacy after 24 week (wk) dosing of the oral JAK inhibitor CP-690,550 (CP) as monotherapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2009;60(suppl 10):1924.
- 57) Immediato Daïen C. et Morel J. Implications dans la polyarthrite rhumatoïde. *Réflexions Rhumatologiques.* 2010;129(14).

Ouvrages

- 1) Lendrevie, Levy et Lindon. Mercator. 9^{ème} édition, Ed. Dunod. 637 pages.
- 2) Porter M. Choix stratégiques et concurrence. Ed. Economica. 426 pages.
- 3) Mintzberg H. *et al.* The Strategy Process; concepts, context, cases. 4th Editions. International Edition. 2003. 489 pages.
- 4) Itami H. et Roehl TW. Mobilizing invisible assets. Harvard University Press. 1987. 186 pages.
- 5) Johnson G. *et al.* Stratégique. 8^{ème} édition. Pearson Education. 2008. 720 pages.
- 6) Chandler AD. Stratégies et structures de l'entreprise, Ed. d'Organisation. 2006.
- 7) Floyd S. and Wooldridge W. *Building Strategy from the middle*. Ed. Sage. 2000.
- 8) Porter M. Competitive Strategy, techniques for analyzing industries and competitors. The Free Press. 1980.
- 9) Bain J. Barriers to new Competition. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1956.
- 10) Bojin J. et Schoettl JJ. Les outils de la stratégie. Ed. d'organisation. 2005. 415 pages.
- 13) Vermersch P. La sclérose en plaques débutante. Ed. John Libbey Eurotext. 2008. 91 pages.

Sites Internet

- 11) <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/who-gets-ms/index.aspx>. Consulté le 24/10/2011.
- 19) <https://adpharm.net/blog/2011/03/rebif-delivered-through-innovation/> consulté le 23/10/2011.
- 20) <http://ms.about.com/b/2009/04/05/fda-warns-biogen-idec-about-tysabri-ads.htm> consulté le 23 octobre 2011.
- 52) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_893357/roactemra-tocilizumab-anticorps-monoclonal-anti-il6 consulté le 27/10/2011.

Textes officiels

- 14) Avis de la commission de la transparence Gilenya®. 20 juillet 2011.
- 16) Résumé des Caractéristiques du Produit Gilenya®.
- 22) HAS. Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Guide ALD n°22. Avril 2008.
- 29) HAS Guide ALD n°22 de la HAS – Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Avril 2008.
- 30) Résumé des Caractéristiques du Produit Embrel®.
- 37) Avis de la commission de transparence de Simponi®. 1^{er} février 2012.



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.